

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 318 mg laktoosia (monohydraattina).

1 tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja. Toisella puolella on kohokuviot ”54 193”. Numerot ”54” ja ”193” on erotettu toisistaan jakourteella. Toisella puolella on yhtiön logo. Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Viramune on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1 infektioituneiden aikuisten, nuorten ja minkä tahansa ikäisten lasten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Viramune-valmistetta on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Viramune-hoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Viramune-hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Suosittelava annos on yksi 200 mg:n Viramune-tabletti vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa, koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen yksi 200 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

Jos annoksen huomataan unohtuneen 8 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 8 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa vain seuraava annos tavalliseen aikaan.

Annostuksessa huomioitavaa

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana 200 mg:n vuorokausiannoksella, Viramune-annosta ei saa lisätä ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Annostusta 200 mg kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän

ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoisia hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän annoksen ja resistenssin riskien vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, pitää aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Viramune-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n lisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2.

Maksan toimintahäiriö

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Viramune 200 mg tabletit (ks. annostusohje edellä) soveltuvat isommille lapsille, erityisesti niille alle 16-vuotiaille nuorille, jotka painavat enemmän kuin 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on yli $1,25$ m² Mostellerin kaavan mukaan laskettuna. Lapsille, jotka painavat vähemmän kuin 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on alle $1,25$ m² on saatavilla oraalisuspensio, jota annostellaan painon tai kehon pinta-alan mukaan (ks. Viramune oraalisuspension valmisteyhteenveto).

Alle 3-vuotiaat lapset

Alle 3-vuotiaille lapsille ja kaikille muille ikäryhmille on saatavilla oraalisuspensiota välittömästi vapautuvassa lääke muodossa (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

Antotapa

Tabletit otetaan nesteen kera, niitä ei saa murskata eikä pureskella. Viramune voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Potilaat, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö, koska se saattaa alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Viramune-valmistetta pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Viramune-valmistetta ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin/maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä ($> 250/\text{mm}^3$ aikuisilla naispotilailla ja $> 400/\text{mm}^3$ aikuisilla miespotilailla) on liitetty suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutus, jos potilaalla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA – eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml – nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta on havaittu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa lähinnä potilailla, joiden plasman HIV-1 viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa aikuisille naispotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/ mm^3 tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli 400 solua/ mm^3 , ja joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA, ellei hoidon hyöty ole riskiä suurempi. Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiini ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinia ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden jälkeen (ks. kohta 4.3).

Annosta pitää noudattaa tarkasti, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysoireina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoireet (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Viramune-valmisteen annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta (esimerkiksi Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Rabdomyolyyseja on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet Viramune-valmisteen käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi Viramune-valmisteen annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen 200 mg vuorokaudessa noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla suurempi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä pitää neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi. Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy kahden viikon aloitusjakson aikana, lääkännosta ei saa nostaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Annostusta 200 mg kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkevalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet pitää tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seurantaa. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoitoon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Naisilla riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, on kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma. Retrospektiivisessä tarkastelussa, jossa potilaita, joilla valtaosalla plasman HIV-1 viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai enemmän, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm³, oli kaksitoistakertainen riski saada

oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (11,0 % verrattuna 0,9 %:iin). Miehillä, joilla oli mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm³, havaittiin suurentunut riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 %:iin). Tiettyihin CD4-solujen määriin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole havaittu potilailla, joiden viruskuorma oli alle mittausrajan (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin haittavaikutus, joka vaatii tarkkaa seurantaa ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita pitää seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja pitää seurata potilailta, joilla on hepatiittiin ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja pitää seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkärin ja potilaan pitää olla varuillaan hepatiitin esioireiden tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen käyttäen alkuannoksena 200 mg/vrk 14 päivän ajan, jonka jälkeen annoksena käytetään 400 mg/vrk. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seurantaa. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Viramune-valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Viramune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Viramune on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh B). Niillä antiretroviraalihoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittavaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheeseen vastaisesti kerrannaisannoksia Viramune-valmistetta profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Viramune-valmisteen käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1 infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä edenneeseen HIV-1 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektioita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Viramune-valmistetta saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, pitää sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa Viramune-valmisteen käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Viramune-valmisteen ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecii aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita pitää seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämistä Viramune-valmisteiden kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirensi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksisen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosytopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosytopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Laktoosi: Viramune-tabletit sisältävät 636 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2-4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND= ei määritelty, ↑ = suurenee ↓ = pienenee, ↔ ei vaikutusta

Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEAINEET		
Nukleosidianalogit (NRTI:t)		
Didanosiiini 100-150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC \leftrightarrow 1,08 (0,92-1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} \leftrightarrow 0,98 (0,79-1,21)	Didanosiiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä.	Viramune-valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Viramune-valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan.	Lamivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tsidovudiini 100-200 mg kolmesti vuorokaudessa	Tsidovudiini AUC \downarrow 0,72 (0,60-0,96) Tsidovudiini C _{min} ND Tsidovudiini C _{max} \downarrow 0,70 (0,49-1,04) Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan.	Tsidovudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirentsi AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirentsi C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirentsi C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirentsin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (ks. kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1).
Delavirdiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Proteaasin estäjät (PI:t)		
Atatsanaviiri/ ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atatsanaviiri/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atatsanaviiri/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia) Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviiri C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviiri C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviiria ja Viramune-valmistettä voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviiri C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)	Fosamprenaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).

	Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviiri C_{\min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviiri C_{\max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>Aikuispotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviiri C_{\min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviiri C_{\max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa. Viramune-annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos) 300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa	<u>Lapsipotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviiri C_{\min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviiri C_{\max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m ² :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäilläään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille.
Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonaviiri C_{\min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonaviiri C_{\max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkitsevään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa.	Ritonaviiria ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Sakinaviiri/ritonaviiri	Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkitseviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.	Sakinaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi II- tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C_{\min} - arvossa.	Tipranaviiria ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
FUUSION ESTÄJÄT		

Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroki C _{min} ND Maraviroki C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
Elvitegraviiri/ kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Viramune-valmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Viramune-valmisteen ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromysiini C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromysiini C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C _{max} ↑ 1,28 Nevirapiini C _{min} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Klaritromysiinialtistus pieneni merkittävästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti.

Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.</p>	<p>Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai Viramune-valmisteen keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.</p> <p>Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annostelussa.</p>
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampisiini C_{min} ND Rifampisiini C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C_{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C_{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna.</p>	<p>Rifampisiinin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Viramune-valmistetta sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.</p>
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonatsoli C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonatsoli C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.</p>	<p>Kohonneen Viramune-altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.</p>
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C_{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p>	<p>Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.</p>
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonatsoli C_{min} ND Ketokonatsoli C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15-1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.</p>	<p>Ketokonatsolin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOO		
Adefoviiri	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.	Bosepreviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Entekaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b)	Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Interferoneja ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Ribaviriini	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Ribaviriinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

Telapreviiri	Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusoidijien kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.
Telbivudiini	Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Telbivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTASIDIT		
Simetidiini	Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07	Simetidiiniä ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTITROMBOOTIT		
Varfariini	Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.	Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.
EHKÄISYVALMISTEET		
Depo-medroksiprogesteroni-asetaatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,20	Viramune-valmisteen yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Viramune-valmistetta samanaikaisesti.
Etinyyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{\min} ND EE C_{\max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä

Noretisteroni (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	Viramune-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä Viramune-valmisteen kanssa.
KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT		
Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus	Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Viramune- hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetabolialla ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Viramune- valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Viramune-valmisteen annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisymenetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (ks. kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm³, ei ole suurentunutta toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsitelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohortti-tutkimuksissa että meta-analyyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että nevirapiinihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia kuten väsymystä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on väsymystä, hänen on vältettävä vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmin ilmoitetut Viramune-hoitoon liittyvät haittavaikutukset kaikissa kliinisissä tutkimuksissa olivat ihottuma, allergiset reaktiot, hepatiitti, epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, uupumus, kuume, päänsärky ja lihassärky.

Markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava hepatiitti/maksan vajaatoiminta, sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys Viramune-valmisteen antoon, on raportoitu. Arvioidut esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista koottuihin tietoihin haittavaikutuksista, joiden arvioitiin liittyvän Viramune-hoitoon.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Veri ja imukudos

Yleinen granulosytopenia
Melko harvinainen anemia

Immuunijärjestelmä

Yleinen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma)
Melko harvinainen anafylaktinen reaktio
Harvinainen lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli

Maksa ja sappi

Yleinen hepatiitti (myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (1,9 %)
Melko harvinainen keltaisuus
Harvinainen fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen ihottuma (12,5 %)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen kuume, uupumus

Tutkimukset

Yleinen epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla; transaminaasit koholla; aspartaattiaminotransferaasi koholla; gammaglutamyyliitransferaasi koholla; maksaentsyymi koholla; hypertransaminasemia)
Melko harvinainen veren fosforipitoisuus alentunut; kohonnut verenpaine

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Tutkimuksessa 1100.1090, josta saatiin suurin osa (n=28) haittavaikutuksista, lumelääkettä saaneilla potilailla esiintyi useammin granulosytopeniaa (3,3 %) kuin nevirapiinia saaneilla potilailla (2,5 %).

Anafylaktinen reaktio tunnistettiin markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nevirapiinia saaneiden potilaiden kokonaismäärään perustuvasta tilastollisesta laskelmasta (n=2718).

Alentunutta veren fosforipitoisuutta ja koholla olevaa verenpainetta oli havaittavissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin lisäksi tenofoviiria/emtrisitabiinia.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombosytopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan

odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalaiset kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma, jota ilmeni 12,5 %:lla potilaista käytettäessä yhdistelmähoitoa kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (anafylaktinen reaktio, angioödeemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktiona, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositypenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmaantui ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriokokeissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja hengenvaarallinen maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiniin kanssa, hoidosta saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulositypeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulositypeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulositypenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens–Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidoottia. Viramune-valmisteiden yliannostustapauksia on raportoitu, annokset vaihtelivat 800–6000 mg vuorokaudessa aina 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua, transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nielty annos oli 40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoiloitunut neutropenia ja hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään kliinisiä komplikaatioita. Vuotta myöhemmin lapsen kehitys oli pysynyt normaalina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG01.

Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryootisia DNA polymeraaseja α , β , γ , δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*:

Nevirapiinin keskimääräinen EC_{50} -arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppinä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG ja CRF12_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293-soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1-isolaattia, keskimääräinen EC_{50} -arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC_{50} -arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirensin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviiriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasin estäjien amprenaviiriin, atansaviiriin, indinaviiriin, lopinaviiriin, sakinaviiriin ja tipranaviiriin sekä nukleosidianalogien abakaviiriin, didanosiniin, emitrisitabiiniin, lamivudiiniin, stavudiiniin, tenofoviiriin ja tsidovudiiniin kanssa. Anti-HBV-lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV-lääkevalmiste ribaviiriin antagonoivat nevirapiinin anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro*.

Resistenssi

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100- 250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n=25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n=46) yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n=71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosianalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista:

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

Ristiresistenssi

Ei-nukleosidianalogeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* tutkimuksissa. Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirensille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasin estäjien, HIV-integraasinestäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Nevirapiini-resistentit HIV-1 kliiniset isolaatit olivat ristiresistenttejä NNRTI-lääkkeille delavirdiinille ja efavirensille. Niistä aminohappojen substituutioista, jotka ilmaantuivat potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkehoitoa, ja joita hoidettiin nevirapiinilla, substituutiot Y181C ja M230L ovat yksittäin liitetty vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille, ja G190A/S, K101E, A98G on liitetty myös vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille.

Kliiniset tulokset

Viramune-valmistetta on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

Tutkimukset potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkehoitoa

2NN tutkimus

Kaksois- ei-nukleosidirakenteinen tutkimus 2 NN oli satunnaistettu, avoin prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertailtiin ei-nukleosidianologeja nevirapiinia, efavirensia ja molempia lääkevalmisteita yhdessä annettuna.

1216 potilaalle, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja joiden HIV-1 RNA-pitoisuus plasmassa oli lähtötilanteessa yli 5000 kopiota/ml, annettiin joko Viramune-valmistetta 400 mg kerran vuorokaudessa, Viramune-valmistetta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, efavirensia 600 mg kerran vuorokaudessa tai Viramune-valmistetta (400 mg) ja efavirensia (800 mg) kerran vuorokaudessa sekä stavudiinia ja lamivudiinia 48 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon epäonnistuminen, joka määritettiin seuraavasti: pienempi kuin 1 log₁₀ lasku HIV-1 RNA-pitoisuudessa plasmassa 12 ensimmäisen viikon aikana tai viikosta 24 eteenpäin kaksi peräkkäistä mittausta, joissa yli 50 kopiota/ml, tai taudin eteneminen.

Mediaani-ikä oli 34 vuotta ja noin 64 % potilaista oli miehiä, mediaani CD4-solujen määrä oli 170 ja 190 solua/mm³ potilasryhmissä, jotka saivat Viramune-valmistetta kahdesti vuorokaudessa tai vastaavasti efavirensia. Hoitoryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja demografisissa tai lähtötilanteen ominaisuuksissa.

Ennalta määritelty ensisijainen tehovertailu tehtiin Viramune-valmisteen kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin hoitoryhmien välillä.

Nevirapiinihoito kahdesti vuorokaudessa ja efavirensihoito eivät eronnet merkittävästi tehon suhteen ($p=0.091$) hoidon epäonnistumisella tai minkään hoidon osatekijän epäonnistumisella, mukaan lukien virologinen epäonnistuminen, mitattuna.

Nevirapiinin (400 mg) + efavirensin (800 mg) samanaikaiseen käyttöön liittyi eniten kliinisiä haittavaikutuksia ja hoidon epäonnistumisia (53.1 %). Tätä hoitoa ei suositella, koska nevirapiinin ja efavirensin käyttö yhdessä ei tuonut lisätehoa ja aiheutti enemmän haittavaikutuksia kuin kumpikin lääkevalmiste erikseen käytettynä.

Kahdellakymmenellä prosentilla nevirapiinia saaneista ja 18 %:lla efavirensiä saaneista potilaista oli ainakin tason 3 tai 4 kliininen haittavaikutus. Kliiniseksi haittavaikutukseksi raportoitu kliininen hepatiitti ilmaantui kymmenelle (2,6 %) nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneelle potilaalle ja kahdelle (0,5 %) efavirensiä saaneelle potilaalle. Niiden potilaiden osuus, joilla oli ainakin yksi maksaan liittyvä tason 3 tai 4 toksisuuslöydös laboratoriotestissä oli 8,3 % nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneilla ja 4,5 % efavirensiä saaneilla. Näistä potilaista nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista 6,7 %:lle ilmaantui lisäksi hepatiitti B ja 20,0 %:lle hepatiitti C. Efavirensiä saaneista potilaista hepatiitti B ilmaantui 5,6 %:lle ja hepatiitti C 11,1 %:lle.

2NN kolmen vuoden seurantatutkimus

Tämä on retrospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertaillaan Viramune-valmisteen ja efavirensin antiviraalista tehoa 3 vuoden aikana yhdessä stavudiinin ja lamivudiinin kanssa 2 NN-potilailla viikosta 49 viikkoon 144. Potilaita, jotka osallistuivat 2NN tutkimukseen ja olivat vielä aktiivisessa seurannassa viikolla 48, kun tutkimus lopetettiin ja joita yhä hoidettiin tutkimuslinikassa, pyydettiin osallistumaan tähän tutkimukseen. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla hoito epäonnistui) ja toissijaiset päätetapahtumat ja myös muu lääkitys olivat samanlaiset kuin alkuperäisessä 2NN-tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa dokumentoitiin pysyvä vaste Viramune-valmisteelle vähintään 3 vuoden ajaksi ja Viramune-valmisteen 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin välillä todettiin samanarvoisuus 10 % rajojen sisällä hoidon epäonnistumisen osalta. Ensisijaisessa ($p=0.92$) eikä toissijaisessa päätetapahtumassa ollut tilastollisesti merkittävää eroa efavirensin ja Viramune-valmisteen 200 mg kahdesti vuorokaudessa välillä.

Aikaisemmin lääkehoitoa saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset

NEFA-tutkimus

NEFA-tutkimus on kontrolloitu prospektiivinen satunnaistettu tutkimus, jossa arvioitiin hoitovaihtoehtoja potilaille, joilla viruskuorma oli mittauskynnyksen alapuolella ja jotka vaihtoivat proteaasin estäjään perustuvasta hoidosta joko Viramune-valmisteeseen, efavirensiin tai abakaviiriin. Tutkimukseen satunnaistettiin 460 aikuista, jotka käyttivät kahta nukleosidianalogia ja ainakin yhtä proteaasin estäjää ja joiden HIV-1 RNA -pitoisuus plasmassa oli ollut alle 200 kopiota/ml ainakin edeltävien kuuden kuukauden ajan ennen proteaasin estäjän vaihtoa Viramune-valmisteeseen (155 potilasta), efavirensiin (156) tai abakaviiriin (149). Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema, taudin eteneminen AIDS:ksi tai HIV-1 RNA pitoisuuden nousu vähintään yli 200 kopiaan/ml.

12 kuukauden kohdalla Kaplan–Meier estimaatit päätetapahtuman saavuttamisen todennäköisyydestä olivat 10 % Viramune-ryhmässä, 6 % efavirensiryhmässä ja 13 % abakaviiriryhmässä ($P=0.10$ intention-to-treat-analysin mukaan).

Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli huomattavasti alhaisempaa abakaviiriryhmässä (61 potilasta tai 41 %) verrattuna nevirapiiniryhmään (83 potilasta tai 54 %) tai efavirensiryhmään (89 potilasta tai 57 %). Huomattavasti pienempi osa abakaviiriryhmän potilaista (9 potilasta tai 6 %) verrattuna

nevirapiiniryhmän (26 potilasta tai 17 %) tai efavirensiryhmän (27 potilasta tai 17 %) potilaisiin keskeytti lääkevalmisteen haittavaikutusten takia.

Perinataali-tartunta

Viramune-valmisteen käyttöä suhteessa perinataaliin tartuntaan on selvitetty useissa tutkimuksissa, etenkin HIVNET 012 -tutkimuksessa. Tämä tutkimus osoitti merkitsevän vähennyksen tartunnassa annettaessa nevirapiinia kerta-annoksena Viramune-ryhmässä (13,1 % (n = 310)) ultralyhyeen tsidovudiinihoitoon verrattuna (25,1 % (n=308), p = 0.00063). Viramune-monoterapiaan on liittynyt NNRTI-resistenssin kehittyminen. Jos nevirapiinia annetaan äideille ja vastasyntyneille kerta-annoksena, nevirapiinia sisältävän HIV-hoidon teho saattaa laskea, jos HIV-hoito aloitetaan näillä potilailla myöhemmin ja kerta-annoshoidon saamisesta on kulunut kuusi kuukautta tai vähemmän. Muiden antiretroviraalisten valmisteen yhdistäminen nevirapiinin kerta-annokseen vaimentaa nevirapiiniresistenssin esilletuloa. Silloin kun muita antiretroviraalisia lääkkeitä on saatavilla, kerta-annoksena annettava Viramune pitäisi yhdistää muihin tehokkaisiin antiretroviraalisiin lääkkeisiin, kuten kansainvälisesti tunnustetuissa ohjeissa on suositeltu.

Näiden tulosten kliinistä merkitystä eurooppalaisessa väestössä ei ole osoitettu. Lisäksi jos Viramune-valmistetta annetaan kerta-annoksena HIV-1 infektion vertikaalisen tartunnan estoon, ei maksatoksisuuden riskiä äidille ja lapselle voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Tulokset eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+ -solujen osuudessa havaittiin viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Viramune tablettien ja oraalisuspension on todettu olevan hyötyosuudeltaan samankaltaisia ja ne ovat keskenään vaihdettavissa, kun annos on enintään 200 mg.

Imeytyminen: Terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-1 infektoituneilla aikuisilla nevirapiini imeytyy hyvin (> 90 %) suun kautta annettuna. Kahdellatoista terveellä aikuisella nevirapiinin kerta-annoksen hyötyosuus oli 93 ± 9 % (keskihajonta) 50 mg tabletilla ja 91 ± 8 % oraaliliuoksella. Käytettäessä 200 mg kerta-annosta nevirapiinin huippupitoisuus plasmassa oli $2 \pm 0,4$ µg/ml (7,5 µM) 4 tunnissa. Toistuvasti annosteltuna nevirapiinin huippupitoisuudet lisääntyivät lineaarisesti annosalueella 200-400 mg vuorokaudessa. Kirjallisuudessa raportoidut 20 HIV-infektoituneen potilaan tiedot viittaavat siihen, että vakaan tilan huippupitoisuus on 5,74 µg/ml (5,00-7,44), pienin pitoisuus 3,73 µg/ml (3,20 – 5,08) ja AUC 109 h*µg/ml (96,0-143,5) potilailla, jotka saivat nevirapiinia 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Muu julkaistu tieto tukee tätä päätelmää. Pitkäaikaisteho on todennäköisin potilailla, joilla nevirapiinin pienimmät pitoisuudet ovat yli 3,5 µg/ml.

Jakautuminen: Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,21 \pm 0,09$ l/kg viitaten siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1-10 µg/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % (± 5 %) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

Biotransformaatio ja eliminaatio: *In vivo* tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien

kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Eritymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C- nevirapiinia, josta jäljitettiin 91,4 ± 10,5 %. Virtsaan erittyi 81,3 ± 11,1 % ja ulosteisiin 10,1 ± 1,5 %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden–neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta.

Munuaisten toimintahäiriö: Nevirapiinin kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestäväen altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmassa havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n Viramune-lisäannoksella aina dialyysihoitoon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa verrattiin 46 potilasta, joilla oli lievä (n=17: Ishak-pisteet 1-2), kohtalainen (n=20; Ishak-pisteet 3-4), tai vaikea (n=9; Ishak-pisteet 5-6, Child–Pugh luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child–Pugh pisteet eivät sovellettavissa) maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg Viramune-valmistetta sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

200 mg nevirapiinikerta-annoksen farmakokineettisessä tutkimuksessa HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh luokka A, n=6; Child–Pugh luokka B, n=4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child–Pugh luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli ja iäkkäät

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatio-alatutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8% pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla. Iällä (19-68 vuotta) tai syntyperällä (mustat, eteläamerikkalaiset ja valkoihoiset) ei ole vaikutusta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Nevirapiinin farmakokineettiä koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää-19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77-13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m² kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4-6 µg/ml (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n=17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuunottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi (monohydraattina)
Povidoni K25
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Hoidon aloituspakkaus

Polyvinyylikloridi (PVC) / alumiinifolioläpipainopakkaus (7 tabletin läpipainolevy).
Pakkaus sisältää 2 läpipainolevyä (14 tablettia).

Ylläpito-hoidossa käytettävät pakkaukset

Polyvinyylikloridi (PVC) / alumiinifolioläpipainopakkaus (10 tabletin läpipainolevy). Pakkaus sisältää 6 tai 12 läpipainolevyä (60 tai 120 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/001 (60 tablettia)
EU/1/97/055/003 (120 tablettia)
EU/1/97/055/004 (14 tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 10 mg nevirapiinia (hemihydraattina).

Yksi pullo sisältää 2,4 g nevirapiinia (hemihydraattina) 240 ml:ssa Viramune oraalisuspensiota.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 150 mg sakkaroosia, 162 mg sorbitolia, 1,8 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia ja 0,24 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen tai melkein valkoinen homogeeninen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Viramune on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1 infektioituneiden aikuisten, nuorten ja minkä tahansa ikäisten lasten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Viramune-valmistetta on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Viramune-hoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Viramune-hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Suosittelava annos on 20 ml (200 mg) Viramune oraalisuspensiota kerran vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa, koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen 20 ml (200 mg) oraalisuspensiota kahdesti vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

Viramune-valmistetta on saatavissa myös 200 mg tabletteina yli 16-vuotiaille potilaille tai vanhemmille lapsille, erityisesti niille, jotka painavat vähintään 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 m².

Jos annoksen huomataan unohtuneen 8 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 8 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan.

Annostuksessa huomioitavaa

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana 200 mg:n vuorokausiannoksella (4 mg/kg/vrk tai 150 mg/m² lapsipotilaille), Viramune annosta ei saa lisätä ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Annostusta 200 mg kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän annoksen ja resistenssin riskien vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, pitää aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Viramune hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n lisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2.

Maksan toimintahäiriö

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kokonaisvuorokausiannos ei saa kenelläkään potilaalla ylittää 400 mg:aa. Viramune-valmistetta voidaan annostella lapsipotilaille joko kehon pinta-alan tai painon mukaan seuraavasti: Mostellerin kaavan mukaisesti lasketun kehon pinta-alan mukaan annosteltuna suositeltu annos suun kautta kaikenikäisille lapsipotilaille on 150 mg/m² kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan ja sen jälkeen 150 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lapsipotilaille tarvittavan Viramune oraalisuspension (50 mg/5 ml) määrän laskeminen kehon pinta-alan perusteella annoksella 150 mg/m²:

Kehon pinta-ala (m²)	Määrä (ml)
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Mostellerin kaava: Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

Painon mukaan suositeltu annos suun kautta alle 8-vuotiaille lapsipotilaille on 4 mg/kg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan ja sen jälkeen 7 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille suositeltu annos on 4 mg/kg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan ja sen jälkeen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Lapsipotilaille tarvittavan Viramune oraalisuspension (50 mg/5 ml) määrän laskeminen kahden viikon aloitusjakson jälkeen.

Paino (kg) < 8-vuotiaille potilaille, jotka saavat painon mukaan 7 mg/kg.	Paino (kg) ≥ 8-vuotiaille potilaille, jotka saavat painon mukaan 4 mg/kg.	Määrä (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Kaikkien alle 16-vuotiaiden Viramune oraalisuspensiota saavien potilaiden painoa tai kehon pinta-alaa pitäisi seurata säännöllisesti, jotta voidaan arvioida annoksen säätämisen tarve.

Antotapa

On tärkeää käyttää mitattu Viramune oraalisuspensioannos kokonaisuudessaan. Käyttöä helpottaa pakkauksen mukana tuleva annosteluruisku. Jos käytetään jotakin muuta mittavälinettä (esim. mittamukia tai lusikkaa suurehkoja annoksia varten) on tärkeää huuhdella väline, jottei oraalisuspensiota jää jäljelle mittavälineeseen. Viramune voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Potilaat, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö, koska se saattaa alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Viramune-valmistetta pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Viramune-valmistetta ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin/maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä ($> 250/\text{mm}^3$ aikuisilla naispotilailla ja $> 400/\text{mm}^3$ aikuisilla miespotilailla) on liitetty suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutus, jos potilaalla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA – eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta on havaittu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa lähinnä potilailla, joiden plasman HIV-1 viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa aikuisille naispotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $250 \text{ solua}/\text{mm}^3$ tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $400 \text{ solua}/\text{mm}^3$, ja joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA, ellei hoidon hyöty ole riskiä suurempi.

Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiini ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinia ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden jälkeen (ks. kohta 4.3).

Annosta pitää noudattaa tarkasti, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysoireina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoireita (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Nevirapiinin annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta (esimerkiksi Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Rabdomyolyyseja on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi Viramune-valmisteen annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen 200 mg vuorokaudessa (4 mg/kg/vrk tai $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ lapsipotilaille) noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla suurempi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä pitää neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä

ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi. Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy kahden viikon aloitusjakson aikana, lääkannosta ei saa nostaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Annostusta 200 mg kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi. Erityisesti lapsipotilaiden huolellinen tarkkailu on taattava, etenkin kahdeksantoista ensimmäisen hoitoviikon aikana, koska ihoreaktioiden havaitseminen itse ja niistä kertominen voi olla lapsipotilailla epätodennäköisempää kuin aikuisilla.

Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkervalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet pitää tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seuranta. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoidon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Naisilla riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, on kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma. Retrospektiivisessä tarkastelussa, jossa potilaista, joilla valtaosalla plasman HIV-1 viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai enemmän, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm³, oli kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (11,0 % verrattuna 0,9 %:iin). Miehillä, joilla oli mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm³, havaittiin suurentunut riski verrattuna

miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 %:iin). Tiettyihin CD4-solujen määriin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole havaittu potilailla, joiden viruskuorma oli alle mittausrajan (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin haittavaikutus, joka vaatii tarkkaa seurantaa ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita pitää seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja pitää seurata potilailta, joilla on hepatiittiin ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja pitää seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkärin ja potilaan pitää olla varuillaan hepatiitin esioireiden tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen käyttäen alkuannoksena 200 mg/vrk 14 päivän ajan, jonka jälkeen annoksena käytetään 400 mg/vrk. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seurantaa. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Viramune-valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Viramune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Viramune on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh B). Niillä antiretroviraalihoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittavaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairauden pahenemista todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheeseen vastaisesti kerrannaisannoksia Viramune-valmistetta profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Viramune-valmisteen käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1 infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä edenneeseen HIV-1 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektioita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Viramune-valmistetta saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, pitää sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa Viramune-valmisteen käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Viramune-valmisteen ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecii aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita pitää seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämistä Viramune-valmisteiden kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirentsi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksisen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Yliherkkyys

Sakkarooosi: Viramune oraalisuspensio sisältää 150 mg/ml sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Sorbitoli: Viramune oraalisuspensio sisältää 162 mg/ml sorbitolia. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Metyyli- ja propyyliparahydroksibentsoaatti: Viramune oraalisuspensio sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia ja propyyliparahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2-4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND= ei määritelty, ↑ = suurenee ↓ = pienenee, ↔ ei vaikutusta

Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEAINEET		
Nukleosidianalogit (NRTI:t)		
Didanosiiini 100-150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC \leftrightarrow 1,08 (0,92-1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} \leftrightarrow 0,98 (0,79-1,21)	Didanosiiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä.	Viramune-valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Viramune-valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan.	Lamivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tsidovudiini 100-200 mg kolmesti vuorokaudessa	Tsidovudiini AUC \downarrow 0,72 (0,60-0,96) Tsidovudiini C _{min} ND Tsidovudiini C _{max} \downarrow 0,70 (0,49-1,04) Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan.	Tsidovudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden

		hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.
<i>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</i>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirensi C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirensi C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirensin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (ks. kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1).
Delavirdiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella.
Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

<i>Proteaasin estäjät (PI:t)</i>		
Atatsanaviiri/ ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atatsanaviiri/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atatsanaviiri/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia) Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviiri C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviiri C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviiri C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Fosamprenaviirin ja Viramune- valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviiri C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Aikuispotilaat: Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa. Viramune-annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos) 300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa	Lapsipotilaat: Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m ² :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäilläään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille.
Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonaviiri C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonaviiri C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkitsevään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa.	Ritonaviiria ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Sakinaviiri/ritonaviiri	Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkitseviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.	Sakinaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi II-tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C _{min} -arvossa.	Tipranaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
FUUSION ESTÄJÄT		
Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroki C _{min} ND Maraviroki C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
Elvitegraviiri/ kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Viramune-valmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Viramune-valmisteen ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromysiini C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromysiini C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C _{max} ↑ 1,28 Nevirapiini C _{min} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Klaritromysiinialtistus pieneni merkittävästi ja 14 OH-metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti.

Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.</p>	<p>Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai Viramune-valmisteen keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.</p> <p>Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annostelussa.</p>
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampisiini C_{min} ND Rifampisiini C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C_{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C_{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna.</p>	<p>Rifampisiinin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Viramune-valmistetta sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.</p>
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonatsoli C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonatsoli C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.</p>	<p>Kohonneen Viramune-altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.</p>
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C_{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p>	<p>Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.</p>
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonatsoli C_{min} ND Ketokonatsoli C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15-1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.</p>	<p>Ketokonatsolin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOO		
Adefoviiri	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.	Bosepreviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Entekaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b)	Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Interferoneja ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Ribaviriini	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Ribaviriinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

Telapreviiri	Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusoiden kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.
Telbivudiini	Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Telbivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTASIDIT		
Simetidiini	Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07	Simetidiiniä ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTITROMBOOTIT		
Varfariini	Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.	Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.
EHKÄISYVALMISTEET		
Depo-medroksiprogesteroni-asetatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,20	Viramune-valmisteen yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Viramune-valmistetta samanaikaisesti.

Etinyyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä Viramune-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä Viramune-valmisteen kanssa.
Noretisteroni (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT		
Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus	Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Viramune-hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetabolialla ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Viramune-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Viramune-valmisteen annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisymenetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (ks. kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm³, ei ole suurentunutta toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsitelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohortti-tutkimuksissa että meta-analyyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että nevirapiinihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia kuten väsymystä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on väsymystä, hänen on vältettävä vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmin ilmoitetut Viramune hoitoon liittyvät haittavaikutukset kaikissa kliinisissä tutkimuksissa olivat ihottuma, allergiset reaktiot, hepatiitti, epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, uupumus, kuume, päänsärky ja lihassärky.

Markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava hepatiitti/maksan vajaatoiminta, sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkipu, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys Viramune-valmisteen antoon, on raportoitu. Arvioidut esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista koottuihin tietoihin haittavaikutuksista, joiden arvioitiin liittyvän Viramune-hoittoon.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)

Veri ja imukudos

Yleinen granulosytopenia
Melko harvinainen anemia

Immuunijärjestelmä

Yleinen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma)
Melko harvinainen anafylaktinen reaktio
Harvinainen lääkkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli

Maksa ja sappi

Yleinen hepatiitti (myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (1,9 %)
Melko harvinainen keltaisuus
Harvinainen fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen ihottuma (12,5 %)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen kuume, uupumus

Tutkimukset

Yleinen epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla; transaminaasit koholla; aspartaattiaminotransferaasi koholla; gammaglutamyylitransferaasi koholla; maksaentsyymi koholla; hypertransaminasemia)
Melko harvinainen veren fosforipitoisuus alentunut; kohonnut verenpaine

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Tutkimuksessa 1100.1090, josta saatiin suurin osa (n=28) haittavaikutuksista, lumelääkettä saaneilla potilailla esiintyi useammin granulosytopeniaa (3,3 %) kuin nevirapiinia saaneilla potilailla (2,5 %).

Anafylaktinen reaktio tunnistettiin markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nevirapiinia saaneiden potilaiden kokonaismäärään perustuvasta tilastollisesta laskelmasta (n=2718).

Alentunutta veren fosforipitoisuutta ja koholla olevaa verenpainetta oli havaittavissa kliinisisissä tutkimuksissa, joissa annettiin lisäksi tenofoviiria/emtricitabiinia.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombosytopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalaiset kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma, jota ilmeni 12,5 %:lla potilaista käytettäessä yhdistelmähoitoa kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyttä (anafylaktinen reaktio, angioödeemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktionä, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskiput ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmaantui ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriokokeissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja hengenvaarallinen maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiniin kanssa, hoidosta saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon

liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosytopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosytopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosytopenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens–Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidoottia. Viramune-valmisteen yliannostustapauksia on raportoitu, annokset vaihtelivat 800–6000 mg vuorokaudessa aina 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua, transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nielty annos oli 40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoiloitunut neutropenia ja hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään kliinisiä komplikaatioita. Vuotta myöhemmin lapsen kehitys oli pysynyt normaalina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG01.

Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryoottisia DNA polymeeraaseja α , β , γ , δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*:

Nevirapiinin keskimääräinen EC₅₀-arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppejä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG ja CRF12_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293-soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1-isolaattia, keskimääräinen EC₅₀-arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC₅₀-arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirentsin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviiriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasin estäjien amprenaviiriin, atansaviiriin, indinaviiriin, lopinaviiriin,

sakinaviiriin ja tipranaviiriin sekä nukleosidianalogien abakaviiriin, didanosiin, emitrisitabiiniin, lamivudiiniin, stavudiiniin, tenofoviiriin ja tsidovudiiniin kanssa. Anti-HBV-lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV-lääkevalmiste ribaviriini antagoisoivat nevirapiiniin anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro*.

Resistenssi

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100-250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n=25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n=46) yhdessä lamivudiiniin ja stavudiiniin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n=71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosianalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista:

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

Ristiresistenssi

Ei-nukleosidianalogeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* tutkimuksissa. Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirensille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiiniin ja joko HIV-proteasiin estäjien, HIV-integraasiin estäjien tai HIV-fuusion estäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiiniin ja NNRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Nevirapiini-resistentit HIV-1 kliiniset isolaatit olivat ristiresistenttejä NNRTI-lääkkeille delavirdiinille ja efavirensille. Niistä aminohappojen substituutioista, jotka ilmaantuivat potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkehoitoa, ja joita hoidettiin nevirapiinilla, substituutiot Y181C ja M230L ovat yksittäin liitetty vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille, ja G190A/S, K101E, A98G on liitetty myös vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille.

Kliiniset tulokset

Viramune-valmistetta on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

Tutkimukset potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkehoitoa

2NN tutkimus

Kaksois- ei-nukleosidirakenteinen tutkimus 2 NN oli satunnaistettu, avoin prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertailtiin ei-nukleosidianalogeja nevirapiinia, efavirensia ja molempia lääkevalmisteita yhdessä annettuna.

1216 potilaalle, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja joiden HIV-1 RNA-pitoisuus plasmassa oli lähtötilanteessa yli 5000 kopiota/ml, annettiin joko Viramune-valmistetta 400 mg kerran vuorokaudessa, Viramune-valmistetta 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, efavirensia 600 mg kerran vuorokaudessa tai Viramune-valmistetta (400 mg) ja efavirensia (800 mg) kerran vuorokaudessa sekä stavudiinia ja lamivudiinia 48 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon epäonnistuminen, joka määritettiin seuraavasti: pienempi kuin 1 log₁₀ lasku HIV-1 RNA-pitoisuudessa plasmassa 12 ensimmäisen viikon aikana tai viikosta 24 eteenpäin kaksi peräkkäistä mittausta, joissa yli 50 kopiota/ml, tai taudin eteneminen.

Mediaani-ikä oli 34 vuotta ja noin 64 % potilaista oli miehiä, mediaani CD4-solujen määrä oli 170 ja 190 solua/mm³ potilasryhmissä, jotka saivat Viramune-valmistetta kahdesti vuorokaudessa tai

vastaavasti efavirensia. Hoitoryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja demografisissa tai lähtötilanteen ominaisuuksissa.

Ennalta määritelty ensisijainen tehovertailu tehtiin Viramune-valmisteeseen kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin hoitoryhmien välillä.

Neviirapiinihoito kahdesti vuorokaudessa ja efavirensihoito eivät eronnet merkittävästi tehon suhteen ($p = 0.091$) hoidon epäonnistumisella tai minkään hoidon osatekijän epäonnistumisella, mukaan lukien virologinen epäonnistuminen, mitattuna.

Nevirapiinin (400 mg) + efavirensin (800 mg) samanaikaiseen käyttöön liittyi eniten kliinisiä haittavaikutuksia ja hoidon epäonnistumisia (53.1 %). Tätä hoitoa ei suositella, koska nevirapiinin ja efavirensin käyttö yhdessä ei tuonut lisätehoa ja aiheutti enemmän haittavaikutuksia kuin kumpikin lääkevalmiste erikseen käytettynä.

Kahdellakymmenellä prosentilla nevirapiinia saaneista ja 18 %:lla efavirensiä saaneista potilaista oli ainakin yksi tason 3 tai 4 kliininen haittavaikutus. Kliiniseksi haittavaikutukseksi raportoitu kliininen hepatiitti ilmaantui kymmenelle (2,6 %) nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneelle potilaalle ja kahdelle (0,5 %) efavirensiä saaneelle potilaalle. Niiden potilaiden osuus, joilla oli ainakin yksi maksaan liittyvä tason 3 tai 4 toksisuuslöydös laboratoriotestissä oli 8,3 % nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneilla ja 4,5 % efavirensiä saaneilla. Näistä potilaista nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista 6,7 %:lle ilmaantui lisäksi hepatiitti B ja 20,0 %:lle hepatiitti C. Efavirensiä saaneista potilaista hepatiitti B ilmaantui 5,6 %:lle ja hepatiitti C 11,1 %:lle.

2NN kolmen vuoden seurantatutkimus

Tämä on retrospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertaillaan Viramune-valmisteeseen ja efavirensin antiviraalista tehoa 3 vuoden aikana yhdessä stavudiinin ja lamivudiinin kanssa 2 NN-potilailla viikosta 49 viikkoon 144. Potilaita, jotka osallistuivat 2NN tutkimukseen ja olivat vielä aktiivisessa seurannassa viikolla 48, kun tutkimus lopetettiin ja joita yhä hoidettiin tutkimuskeskuksessa, pyydettiin osallistumaan tähän tutkimukseen. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla hoito epäonnistui) ja toissijaiset päätetapahtumat ja myös muu lääkitys olivat samanlaiset kuin alkuperäisessä 2NN-tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa dokumentoitiin pysyvä vaste Viramune-valmisteelle vähintään 3 vuoden ajaksi ja Viramune-valmisteeseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin välillä todettiin samanarvoisuus 10 % rajojen sisällä hoidon epäonnistumisen osalta. Ensisijaisessa ($p = 0.92$) eikä toissijaisessa päätetapahtumassa ollut tilastollisesti merkittävää eroa efavirensin ja Viramune-valmisteeseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa välillä.

Aikaisemmin lääkehoitoa saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset

NEFA-tutkimus

NEFA-tutkimus on kontrolloitu prospektiivinen satunnaistettu tutkimus, jossa arvioitiin hoitovaihtoehtoja potilaille, joilla viruskuorma oli mittauskynnyksen alapuolella ja jotka vaihtoivat proteaasin estäjään perustuvasta hoidosta joko Viramune-valmisteeseen, efavirensiin tai abakaviiriin. Tutkimukseen satunnaistettiin 460 aikuista, jotka käyttivät kahta nukleosidianalogia ja ainakin yhtä proteaasin estäjää ja joiden HIV-1 RNA -pitoisuus plasmassa oli ollut alle 200 kopiota/ml ainakin edeltävien kuuden kuukauden ajan ennen proteaasin estäjän vaihtoa Viramune-valmisteeseen (155 potilasta), efavirensiin (156) tai abakaviiriin (149). Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema, taudin eteneminen AIDS:ksi tai HIV-1 RNA pitoisuuden nousu vähintään yli 200 kopiaan/ml.

12 kuukauden kohdalla Kaplan–Meier estimaatit päätetapahtuman saavuttamisen todennäköisyydestä olivat 10 % Viramune-ryhmässä, 6 % efavirensiryhmässä ja 13 % abakaviiriryhmässä ($P=0.10$ intention-to-treat -analyysin mukaan).

Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli huomattavasti alhaisempaa abakaviiriryhmässä (61 potilasta tai 41 %) verrattuna nevirapiiniryhmään (83 potilasta tai 54 %) tai efavirensiryhmään (89 potilasta tai 57 %). Huomattavasti pienempi osa abakaviiriryhmän potilaista (9 potilasta tai 6 %) verrattuna nevirapiiniryhmän (26 potilasta tai 17 %) tai efavirensiryhmän (27 potilasta tai 17 %) potilaisiin keskeytti lääkevalmisteen haittavaikutusten takia

Perinataali-tartunta

Viramune-valmisteen käyttöä suhteessa perinataaliin tartuntaan on selvitetty useissa tutkimuksissa, etenkin HIVNET 012 -tutkimuksessa. Tämä tutkimus osoitti merkitsevän vähennyksen tartunnassa annettaessa nevirapiinia kerta-annoksena Viramune-ryhmässä (13,1 % (n = 310)) ultralyhyeen tsidovudiinihoitoon verrattuna (25,1 % (n=308), p = 0.00063). Viramune-monoterapiaan on liittynyt NNRTI-resistenssin kehittyminen. Jos nevirapiinia annetaan äideille ja vastasyntyneille kerta-annoksena, nevirapiinia sisältävän HIV-hoidon teho saattaa laskea, jos HIV-hoito aloitetaan näillä potilailla myöhemmin ja kerta-annoshoidon saamisesta on kulunut kuusi kuukautta tai vähemmän. Muiden antiretroviraalisten valmisteiden yhdistäminen nevirapiinin kerta-annokseen vaimentaa nevirapiiniresistenssin esilletuloa. Silloin kun muita antiretroviraalisia lääkkeitä on saatavilla, kerta-annoksena annettava Viramune pitäisi yhdistää muihin tehokkaisiin antiretroviraalisiin lääkkeisiin, kuten kansainvälisesti tunnustetuissa ohjeissa on suositeltu.

Näiden tulosten kliinistä merkitystä eurooppalaisessa väestössä ei ole osoitettu. Lisäksi jos Viramune-valmistetta annetaan kerta-annoksena HIV-1 infektion vertikaalisen tartunnan estoon, ei maksatoksisuuden riskiä äidille ja lapselle voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Tulokset eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4⁺ -solujen osuudessa havaittiin viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Viramune tablettien ja oraalisuspension on todettu olevan hyötyosuudeltaan samankaltaisia ja ne ovat keskenään vaihdettavissa, kun annos on enintään 200 mg.

Imeytyminen: Terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-1 infektoituneilla aikuisilla nevirapiini imeytyy hyvin (> 90 %) suun kautta annettuna. Kahdellatoista terveellä aikuisella nevirapiinin kerta-annoksen hyötyosuus oli $93 \pm 9 \%$ (keskimääräinen keskihajonta) 50 mg tabletilla ja $91 \pm 8 \%$ oraaliliuoksella. Käytettäessä 200 mg kerta-annosta nevirapiinin huippupitoisuus plasmassa oli $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (7,5 mikrom) 4 tunnissa. Toistuvasti annosteltuna nevirapiinin huippupitoisuudet lisääntyivät lineaarisesti annosalueella 200-400 mg vuorokaudessa. Kirjallisuudessa raportoidut 20 HIV-infektoituneen potilaan tiedot viittaavat siihen, että vakaan tilan huippupitoisuus on 5,74 $\mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44), pienin pitoisuus 3,73 $\mu\text{g/ml}$ (3,20 – 5,08) ja AUC 109 h* $\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) potilailla, jotka saivat nevirapiinia 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Muu julkaistu tieto tukee tätä päätelmää. Pitkäaikaisteho on todennäköisin potilailla, joilla nevirapiinin pienimmät pitoisuudet ovat yli 3,5 $\mu\text{g/ml}$.

Jakautuminen: Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,2 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ viitaten siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % ($\pm 5 \%$) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

Biotransformaatio ja eliminaatio: *In vivo* tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Eritymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C- nevirapiinia, josta jäljitettiin 91,4 ± 10,5 %. Virtsaan erittyi 81,3 ± 11,1 % ja ulosteisiin 10,1 ± 1,5 %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten eritymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden–neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta.

Munuaisten toimintahäiriö: Nevirapiinin kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokineetikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n Viramune-lisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa verrattiin 46 potilasta, joilla oli lievä (n=17; Ishak-pisteet 1-2), kohtalainen (n=20; Ishak-pisteet 3-4), tai vaikea (n=9; Ishak-pisteet 5-6, Child–Pugh luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child–Pugh pisteet eivät sovellettavissa) maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg Viramune-valmistetta sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

200 mg nevirapiinikerta-annoksen farmakokineettisessä tutkimuksessa HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh luokka A, n=6; Child–Pugh luokka B, n=4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child–Pugh luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi

omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli ja iäkkäät

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatio-alatutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8 % pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla. Iällä (19-68 vuotta) tai syntyperällä (mustat, eteläamerikkalaiset ja valkoihoiset) ei ole vaikutusta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriiset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää – 19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77 – 13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m² kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4-6 µg/ml (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n=17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuunottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri
Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Sorbitoli
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Lääkevalmiste pitää käyttää 6 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen korkeapainepolyetyyleeni (HDPE) -pullo, jossa on kaksiosainen turvakorkki (ulkopinta valkoista korkeapainepolyetyyleeniä, sisäpinta luonnon polypropyleeniä) ja valkoinen matalapainepolyetyyleeni (LDPE) -vaahtomuovitiiviste. Jokaisessa pullossa on 240 ml oraalisuspensiota.

Kirkas 5 ml:n polypropyleeninen annosruisku, jossa silikonikuminen mäntätiiviste.

Kirkas LDPE:stä valmistettu pullon ja ruiskun adapteri.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Tarvittavat annosmäärät pitää mitata käyttämällä mukana olevaa annosruiskua ja adapteria kohdissa 1–5 kuvatulla tavalla. Suurin annosruiskulla mitattavissa oleva määrä on 5 ml, minkä vuoksi toimenpiteet 2 – 5 pitää toistaa, jos annos on suurempi kuin 5 ml.

- Ravista pulloa kevyesti.
- Aseta adapteri avatun pullon kaulaan.
- Aseta ruisku liittimeen.
- Käännä pullo ylösalaisin.

5. Vedä tarvittava annos ruiskuun.

Pullo voidaan pitää tiiviisti suljettuna adapterin joustavan kannen avulla. Viramune oraalisuspensio pitää käyttää 6 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

Hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 100 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 100 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 depottabletti sisältää 100 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Keltainen, pyöreä ja kaksoiskupera depottabletti. Depottabletin halkaisija on noin 9 mm, ja sen toisella puolella on merkintä V01 ja toisella puolella yhtiön logo. Depottablettia ei saa puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Viramune on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1 infektoituneiden nuorten hoitoon ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja (ks. kohta 4.2).

Depottabletit eivät sovi 14 päivän aloitusjaksoon potilaille, jotka aloittavat nevirapiinin käytön. Tällöin pitää käyttää muita nevirapiinivalmisteita, kuten välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota (ks. kohta 4.2).

Viramune-valmistetta on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Viramune-hoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Viramune-hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Pediatriset potilaat

Vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret

Viramune-depottablettiannos voidaan määrittää potilaan painon tai kehon pinta-alan mukaan.

Aloitusannostus Viramune 200 mg tableteilla tai Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensiolla (ensimmäiset 14 vuorokautta):

Pediatrisen potilaan hoito aloitetaan aina joko annoksella 150 mg/m² (Mostellerin kaavalla laskettuna) tai annoksella 4 mg/kg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 14 vuorokauden ajan. Aloitusjaksoa on käytettävä, sillä sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä. Aloitusjaksoa ei tarvita, jos

potilas käyttää jo pitkäaikaishoitona Viramune 200 mg -tabletteja tai Viramune-oraalisuspensiota kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitoannostus kerran vuorokaudessa Viramune-depottableteilla (aloitusjakson jälkeen): Seuraavassa taulukossa esitetään pediatriksille potilaille suositeltavat suun kautta otettavat annokset kehon pinta-alan perusteella.

Pediatriksille potilaille suositeltava annostus kehon pinta-alan mukaan aloitusjakson jälkeen

Kehon pinta-ala (m ²)	Viramune-depottablettiannos (mg)
0,58–0,83	200 (2 x 100 mg)
0,84–1,16	300 (3 x 100 mg)
≥ 1,17	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Mostellerin kaava: Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

Seuraavassa taulukossa esitetään pediatriksille potilaille suositeltavat suun kautta otettavat annokset painon perusteella. Painon perusteella määritettävä suositusannos määräytyy lapsipotilaan iän mukaan: 3–8-vuotiaille lapsille suositusannos on eri kuin vähintään 8-vuotiaille suositeltava.

Painoalue (kg), alle 8-vuotiaat potilaat	Painoalue (kg), vähintään 8-vuotiaat potilaat	Viramune-depottablettiannos (mg)
12,5–17,8	17,9–31,2	200 (2 x 100 mg)
17,9–24,9	31,3–43,7	300 (3 x 100 mg)
Vähintään 25	Vähintään 43,8	400 (1 x 400 mg)

Kaikkien lapsipotilaiden painoa tai kehon pinta-alaa pitäisi seurata säännöllisesti, jotta voidaan arvioida annoksen säätämisen tarve.

Viramune-hoitoon on yhdistettävä vähintään kaksi muuta antiretroviraalista lääkettä. Samanaikaisessa hoidossa on noudatettava valmistajien suosittelemaa annosta.

Jos annoksen huomataan unohtuneen 12 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 12 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa seuraava annos normaaliin aikaan.

Kaikille ikäryhmille on lisäksi saatavilla välittömästi vapautuva oraalisuspensio, joka otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

Alle 3-vuotiaat lapset

Viramune-depottablettien turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Alle 3-vuotiaille potilaille sekä kaikille muille ikäryhmille on saatavana välittömästi vapautuva oraalisuspensio (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

Annostuksessa huomioitavaa

Kokonaisvuorokausiannos ei saa missään hoidon vaiheessa eikä kenelläkään potilaalla ylittää 400 mg:aa. Potilasta on kehotettava ottamaan Viramune joka päivä kuten on määrätty.

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana, ei saa aloittaa Viramune-depottablettihoitoa ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Aloitusjaksoa, jossa välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta otetaan

kerran vuorokaudessa, ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän annoksen ja resistenssin riskien vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, pitää aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa, jolloin käytetään välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Viramune-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Aikuispotilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n välittömästi vapautuvaa nevirapiinilisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2. Dialyysihoidon saaville pediatriisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä Viramune-annosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta Viramune-vuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Maksan toimintahäiriö

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Antotapa

Depottabletit otetaan nesteen kera, eikä niitä saa rikkoa eikä pureskella. Viramune voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Käyttö potilailla, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö, koska se saattaa alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Viramune-valmistetta pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Viramune-valmistetta ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin /maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä ($> 250/\text{mm}^3$ aikuisilla naispotilailla ja $> 400/\text{mm}^3$ aikuisilla miespotilailla) on liitetty suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutus, jos potilaalla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA – eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml – nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta on havaittu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa lähinnä potilailla, joiden plasman HIV-1 viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa aikuisille naispotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $250 \text{ solua}/\text{mm}^3$ tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $400 \text{ solua}/\text{mm}^3$, ja joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA, ellei hoidon hyöty ole riskiä suurempi. Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiinihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden jälkeen (ks. kohta 4.3).

Annosta pitää noudattaa tarkasti, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysoireina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoireita (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Viramune-valmisteen annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta (esimerkiksi Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Rabdomyolyysia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet Viramune-valmisteen käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi välittömästi vapautuvan Viramune-valmisteen annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla suurempi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä pitää neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi.

Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy 14 vuorokauden aloitusjakson aikana (välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistemuotoa käytettäessä), Viramune-depottablettihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Välittömästi vapautuvan Viramune-valmisteen käyttöä kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkevalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet pitää tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seurantaa. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoidon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja koskeneessa yhdistettyjen kliinisten tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä naisten riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, oli kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma nevirapiinihoidon aikana. Potilaista, joilla valtaosalla plasman HIV-1 viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai enemmän, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm³, oli

kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (11,0 % verrattuna 0,9 %:iin). Miehillä, joilla oli mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm³, havaittiin suurentunut riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 %:iin). Tiettyihin CD4-solujen määriin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole havaittu potilailla, joiden viruskuorma oli alle mittausrajan (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin haittavaikutus, joka vaatii tarkkaa seurantaa ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita pitää seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja pitää seurata potilailta, joilla on hepatiittiin ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Kun välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa käyttävä potilas siirtyy käyttämään Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa, seuranta-aikataulun muuttaminen ei ole tarpeen.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja pitää seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkäriin ja potilaan pitää olla varuillaan hepatiitin esiintymisen tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkäriin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen 14 päivän pituisella aloitusjaksolla Viramune välittömästi vapautuvalla valmisteella, jonka jälkeen annoksena käytetään Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seuranta. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Viramune-valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Viramune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Viramune on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh B). Niillä antiretroviraalihoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittavaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheeseen vastaisesti kerrannaisannoksia Viramune-valmistetta profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Viramune-valmisteen käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1 infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä edenneeseen HIV-1 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektoita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Viramune-valmistetta saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran

vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, pitää sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa Viramune-valmisteen käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Viramune-valmisteen ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jiroveciin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita pitää seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttäminen Viramune-valmisteen kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirentsi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atansaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Viramune-depottablettien 100 mg vahvuuden keskinäisestä vaihdettavuudesta 400 mg vahvuuteen ei ole tietoja, joten aikuisten ei pidä käyttää 100 mg depottabletteja.

Laktoosi: Viramune-depottabletit sisältävät 400 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeuttiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistuttava siitä, että se ei vaikuta terapeuttiseen vasteeseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tiedot koskevat välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja, mutta niiden oletetaan pätevän kaikkiin valmistemuotoihin.

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2-4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND= ei määriteltä, ↑ = suurenee ↓ = pienenee, ↔ ei vaikutusta

Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEAINEET		
Nukleosidianalogit (NRTI:t)		
Didanosiiini 100-150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosiiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä.	Viramune-valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Viramune-valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan.	Lamivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tsidovudiini 100-200 mg kolmesti vuorokaudessa	Tsidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Tsidovudiini C _{min} ND Tsidovudiini C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan.	Tsidovudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirentsi AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirentsi C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirentsi C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirentsin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (ks. kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. välittömästi lääkeainetta vapauttavat Viramune-valmistemuodot, kohta 5.1).
Delavirdiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Proteaasin estäjät (PI:t)		
Atatsanaviiri/ ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atatsanaviiri/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atatsanaviiri/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia) Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviiri C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviiri C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviiri C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)	Fosamprenaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).

	Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviiri C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Aikuispotilaat: Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa. Viramune-annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos) 300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa	Lapsipotilaat: Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m ² :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyttä lopinaviiri/ritonaviirille.
Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonaviiri C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonaviiri C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkitsevään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa.	Ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Sakinaviiri/ritonaviiri	Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkitseviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.	Sakinaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi II-tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C _{min} -arvossa.	Tipranaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
FUUSION ESTÄJÄT		

Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroki C _{min} ND Maraviroki C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
Elvitegraviiri/ kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Viramune-valmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Viramune-valmisteen ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromysiini C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromysiini C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C _{max} ↑ 1,28 Nevirapiini C _{min} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Klaritromysiinialtistus pieni merkitsevästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti.

Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.</p>	<p>Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai Viramune-valmisteen keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.</p> <p>Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annostelussa.</p>
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampisiini C_{min} ND Rifampisiini C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C_{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C_{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna.</p>	<p>Rifampisiinin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Viramune-valmistetta sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.</p>
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonatsoli C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonatsoli C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.</p>	<p>Kohonneen Viramune-altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.</p>
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C_{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p>	<p>Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.</p>
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonatsoli C_{min} ND Ketokonatsoli C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15-1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.</p>	<p>Ketokonatsolin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOO		
Adefoviiri	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.	Bosepreviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)a.
Entekaviiri	Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Entekaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b)	Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Interferoneja ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Ribaviriini	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Ribaviriinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

Telapreviiri	Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusoiden kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.
Telbivudiini	Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Telbivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTASIDIT		
Simetidiini	Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07	Simetidiiniä ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTITROMBOOTIT		
Varfariini	Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.	Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.
EHKÄISYVALMISTEET		
Depo-medroksiprogesteroni-asetatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,20	Viramune-valmisteen yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Viramune-valmistetta samanaikaisesti.
Etinyyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{\min} ND EE C_{\max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä

Noretisteroni (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	Viramune-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä Viramune-valmisteen kanssa.
KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT		
Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus	Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Viramune- hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetabolialla ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Viramune- valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Viramune-valmisteen annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisy menetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (ks. kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm³, ei ole suurentanut toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsitelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohortti-tutkimuksissa että meta-analyyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että nevirapiinihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia kuten väsymystä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on väsymystä, hänen on vältettävä vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486 (VERxVE) yleisimmin ilmoitettuja Viramune-depottablettihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia aiemmin hoitamattomilla potilailla (kun huomioon otettiin myös välittömästi vapautuvalla valmistemuodolla toteutettu hoidon aloitusjakso) olivat ihottuma, pahoinvointi, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, päänsärky, väsymys, hepatiitti, vatskipu, ripuli ja kuume. Viramune-depottablettihoitoon ei liity sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo havaittu Viramune-valmisteen välittömästi vapautuvia tabletteja ja oraalisuspensiota käytettäessä.

Markkinoille tulon jälkeen nevirapiinista saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava hepatiitti/maksan vajaatoiminta, sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys Viramune-depottablettien käyttöön, on raportoitu. Alla olevat yleisyystiedot perustuvat haittavaikutusten karkeisiin ilmaantuvuustietoihin, jotka havaittiin välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä (hoidon aloitusjakso, taulukko 1) ja Viramune-depotryhmässä (satunnaistettu vaihe / ylläpitovaihe, taulukko 2) kliinisessä 1100.1486-tutkimuksessa, jossa 1068 potilasta sai Viramune-hoidon lisäksi tenofoviiriä/emtricitabiinia.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, välittömästi vapautuva Viramune-valmiste

Veri ja imukudos

Melko harvinainen granulosytopenia
Harvinainen anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma),
lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen
reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, ripuli
Melko harvinainen oksentelu

Maksa ja sappi

Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)
Harvinainen hepatiitti
(myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (0,09 %)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (6,7 %)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi
johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys, kuume

Tutkimukset

Melko harvinainen poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi
koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla,
gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla,
hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut
verenpaine

Taulukko 2: Ylläpitovaihe, Viramune-depottabletit

Veri ja imukudos

Melko harvinainen anemia, granulositypenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi

Yleinen hepatiitti (myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (1,6 %)

Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (5,7%)

Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,6 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys

Melko harvinainen kuume

Tutkimukset

Yleinen poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla, hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset todettiin muissa nevirapiinitutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta niitä ei havaittu satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486. Koska granulositypeniaa, lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktista reaktiota, ikterusta, fulminanttia hepatiittia (joka voi johtaa kuolemaan), nokkosihottumaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella aloitusjakson aikana tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistetta saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n= 1068).

Myös koska anemiaa, granulositypeniaa, anafylaktista reaktiota, ikterusta, Stevens–Johnsonin syndroomaa/toksista epidermaalista nekrolyysiä (joka voi johtaa kuolemaan), angioedeemaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu ylläpitovaiheen aikana Viramune-depottableteilla tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 ylläpitovaiheen aikana nevirapiinia depottabletteina saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n= 505).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombosytopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalaiset kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma. Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, angioödeema ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkeireaktionä, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoireina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmentyi ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat (n = 1068), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, saivat aloitusjaksossa välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtricitabiinia. Turvallisuustietoihin kuuluivat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144 viikkoa kestäneen tutkimuksen. Tähän sisältyy myös turvallisuustiedot viikon 144 jälkeisistä potilaskäynneistä avoimessa jatkotutkimuksessa (johon saivat osallistua kummastakin hoitoryhmästä ne potilaat, jotka suorittivat loppuun 144 viikon sokkoutetun vaiheen). Vaikeaa tai hengenvaarallista ihottumaa, jonka ks.ttiin liittyvän nevirapiinihoitoon, esiintyi välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella toteutetun aloitusjakson aikana 1,1 prosentilla potilaista. Vaikeaa ihottumaa esiintyi satunnaistetun hoidon aikana 1,4 prosentilla välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa käyttäneistä ja 0,2 prosentilla depotmuotoista Viramune-hoitoa käyttäneistä. Hengenvaarallisia (4. asteen) Viramune-hoitoon liittyviä ihottumatapauksia ei raportoitu tämän tutkimuksen satunnaistetun vaiheen aikana. Tutkimuksessa raportoitiin myös kuusi Stevens–Johnsonin syndroomatapausta, joista kaikki paitsi yksi ilmentivät nevirapiinihoidon ensimmäisten 30 vuorokauden aikana.

1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) potilaat, jotka olivat käyttäneet välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) vähintään 18 viikon ajan, satunnaistettiin joko saamaan depotmuotoista

Viramune-hoitoa (400 mg x 1) (n = 295) tai jatkamaan välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (n = 148). Tässä tutkimuksessa ei havaittu asteen 3 tai 4 ihottumaa kummassakaan hoitoryhmässä.

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriokokeissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja hengenvaarallinen maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, saivat aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Tutkimukseenottovaiheessa potilaiden CD₄-solujen määrät olivat naisilla < 250 solua/mm³ ja miehillä < 400 solua/mm³. Tutkimuksessa kerättiin prospektiivisesti tietoa mahdollisista maksatapahtumien oireista. Turvallisuustietoihin kuuluvat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144 viikkoisen tutkimuksen. Oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon aloitusjakson aikana oli 0,5 %. Aloitusjakson jälkeen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli välittömästi vapautuvassa Viramune-ryhmässä 2,4 % ja Viramune-depotryhmässä 1,6 %. Yleisesti ottaen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli VERxVE-tutkimuksessa samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla.

1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) ei havaittu asteen 3 tai 4 kliinisiä maksatapahtumia kummassakaan hoitoryhmässä.

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiniin kanssa, hoidosta välittömästi vapautuvilla Viramune-tableteilla ja oraalisuspensiolla saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosytopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosytopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosytopenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens–Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidoottia. Yliannostustapauksia on raportoitu välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta käytettäessä, annokset vaihtelivat 800–6000 mg vuorokaudessa aina 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua, transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nieltä annos oli 40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoiloitunut neutropenia ja hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään kliinisiä komplikaatioita. Vuotta myöhemmin lapsen kehitys oli pysynyt normaalina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG01.

Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryootisia DNA polymeeraaseja α , β , γ , δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*:

Nevirapiinin keskimääräinen EC_{50} -arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppinä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG ja CRF12_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293-soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1-isolaattia, keskimääräinen EC_{50} -arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC_{50} -arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirentsin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviiriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasin estäjien amprenaviiriin, atansanaviiriin, indinaviiriin, lopinaviiriin, sakinaviiriin ja tipranaviiriin sekä nukleosidianalogien abakaviiriin, didanosiniin, emitrisitabiiniin, lamivudiiniin, stavudiiniin, tenofoviiriin ja tsidovudiiniin kanssa. Anti-HBV- lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV- lääkevalmiste ribaviriini antagonisoivat nevirapiinin anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro*.

Resistenssi

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100- 250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n=25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n=46)

yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n=71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosianalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista:

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

86 potilaasta eristetyistä isolaateista tehtiin genotyyppianalyysi. Kyseiset potilaat eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, ja he joko keskeyttivät VERxVE-tutkimukseen (1100.1486) osallistumisen joko virologisen epäonnistumisen (rebound, osittainen vaste) tai haittatapahtuman takia tai heidän viruskuormansa suureni ohimenevästi tutkimuksen aikana. Nämä potilaat saivat joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoista Viramune-hoitoa kerran vuorokaudessa yhdessä tenofoviirin ja emtrisitabiinin kanssa. Näytteiden analyysi osoitti, että 50 potilaan isolaateissa oli nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia resistenssimutaatioita. Näistä 50 potilaasta 28:lle kehittyi efavirentsiresistenssi ja 39:lle etraviriiniresistenssi (yleisin resistenssin aiheuttava mutaatio oli Y181C). Käytetyt valmistemuodot (välittömästi vapautuva hoito kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoinen hoito kerran vuorokaudessa) eivät eronneet toisistaan resistenssin suhteen.

Hoidon epäonnistumisen yhteydessä havaitut mutaatiot olivat nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia. Tutkimuksessa havaittiin kaksi uutta substituutiota kodoneissa, jotka oli aiemmin yhdistetty nevirapiiniresistenssiin: yhdellä depotmuotoisen Viramune-ryhmän potilaalla oli Y181I-mutaatio ja yhdellä välittömästi vapautuvan Viramune-ryhmän potilaalla Y188N-mutaatio. Nevirapiiniresistenssi vahvistettiin fenotyypityksellä.

Ristiresistenssi

Ei-nukleosidialoogille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* tutkimuksissa. Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirentsilille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasin estäjien, HIV-integraasinestäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Nevirapiini-resistentit HIV-1 kliiniset isolaatit olivat ristiresistenttejä NNRTI-lääkkeille delavirdiinille ja efavirentsilille. Niistä aminohappojen substituutioista, jotka ilmaantuivat potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä, ja joita hoidettiin nevirapiinilla, substituutiot Y181C ja M230L ovat yksittäin liitetty vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille, ja G190A/S, K101E, A98G on liitetty myös vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille.

Kliiniset tulokset

Viramune-valmistetta on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset depottableteilla

Depotmuotoisen Viramune-hoidon kliininen teho perustuu 48 viikon tietoihin satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta vaiheen 3 kaksoislumetutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (VERxVE-tutkimus, 1100.1486) sekä 24 viikon tietoihin satunnaistetusta avoimesta tutkimuksesta potilailla, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta Viramune-tablettihoidosta kahdesti vuorokaudessa Viramune-depottablettihoitoon kerran vuorokaudessa (TRANxITION-tutkimus, 1100.1526).

Potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa

VERxVE (1100.1486) on vaiheen 3 tutkimus, jossa aiemmin hoitamattomat potilaat saivat välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Satunnaistamisjakson aikana potilaat stratifioitiin HIV-1-RNA-arvojen mukaan ($\leq 100\ 000$ kopiota/ml ja

> 100 000 kopiota/ml). Taulukossa 1 esitetään valikoituja demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja.

Taulukko 1: Demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja tutkimuksessa 1100.1486

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste n = 508*	Viramune depotmuotoinen valmiste n = 505
Sukupuoli		
- Mies	85 %	85 %
- Nainen	15 %	15 %
Syntyperä		
- Valkoihoinen	74 %	77 %
- Mustaihoinen	22 %	19 %
- Aasialainen	3 %	3 %
- Muu **	1 %	2 %
Alue		
- Pohjois-Amerikka	30 %	28 %
- Eurooppa	50 %	51 %
- Latinalainen Amerikka	10 %	12 %
- Afrikka	11 %	10 %
Plasman HIV-1 RNA-arvo lähtötilanteessa (log₁₀ kopiota/ml)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
CD₄-arvo lähtötilanteessa (soluja/mm³)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	228 (86)	230 (81)
HIV-1-alatyppi		
- B	71 %	75 %
- Muu kuin B	29 %	24 %

* Sisältää 2 potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet mitään lääkevalmistetta sokkoutetusti.

** Myös Amerikan intiaanit/eskimot ja havaijilaiset/Tyynenmeren saarten asukkaat.

Taulukossa 2 kuvaillaan VERxVE-tutkimuksen (1100.1486) tuloksia viikolla 48. Tuloksiin kuuluvat kaikkien niiden potilaiden tulokset, jotka satunnaistettiin 14 vrk pituisen välittömästi vapautuvalla Viramune-hoidolla toteutetun aloitusjakson jälkeen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen lääkevalmistetta sokkoutetusti.

Taulukko 2: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48*

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste n = 506	Viramune depotmuotoinen valmiste n = 505
Virologinen vaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologinen epäonnistuminen	5,9 %	3,2 %
- Ei suppressiota viikkoon 48 mennessä	2,6 %	1,0 %
- Rebound	3,4 %	2,2 %
Lääkevalmisteen käyttö lopetettiin ennen viikkoa 48	18,2 %	15,8 %
- Kuolema	0,6 %	0,2 %
- Haittatapahtumia	8,3 %	6,3 %
- Muuta**	9,3 %	9,4 %

* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteanneksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

** Mukaan lukien seurannan epäonnistuminen, suostumuksen peruuttaminen, huono hoitomyöntyvyys, riittämätön teho, raskaus ja muut syyt.

Viikolla 48 CD4-solujen määrän keskimuutos lähtötilanteesta oli välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä 184 solua/mm³ ja depotmuotoisen Viramune-hoidon ryhmässä 197 solua/mm³.

Taulukossa 3 esitetään tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 (satunnaistamisen jälkeen) lähtötilanteen viruskuorman mukaan.

Taulukko 3: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 lähtötilanteen viruskuorman mukaan*

	Vasteen saaneet/kaikki potilaat (%)		Ero, % (95 % lv)
	Viramune, välittömästi vapautuva valmiste	Viramune, depotmuotoinen valmiste	
Lähtötilanteen HIV-1-viruskuorma (kopioita/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7; 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6; 11,1)
Yhteensä	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1; 10,0)**

* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteanneksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon käytön aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

** Perustuu Cochranin testiin, jossa varianssianalyysiin on tehty jatkuvuuskorjaus

Hoitovasteen saavuttaneiden kokonaisuus tutkimuksessa 1100.1486 (myös aloitusjakson aikana) oli valmistemuodosta riippumatta 793/1 068 = 74,3 %. Nimittäjään 1 068 kuuluu 55 potilasta, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, ja kaksi potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet yhtään annosta satunnaistetusti. Osoittaja 793 on niiden potilaiden lukumäärä, jotka olivat saavuttaneet vasteen viikolla 48 (384 kuului välittömästi vapautuvan hoidon ryhmään ja 409 depotmuotoisen hoidon ryhmään).

Lipidit, muutos lähtötilanteesta

Taulukossa 4 esitetään lipidien paastoarvojen muutos lähtötilanteesta.

Taulukko 4: Yhteenveto lipidiarvoista lähtötilanteessa (seulonta) ja viikolla 48 – tutkimus 1100.1486

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste			Viramune depotmuotoinen valmiste		
	Lähtötilanne (ka.) n = 503	Viikko 48 (ka.) n = 407	Muutos, %* n = 406	Lähtötilanne (ka.) n = 505	Viikko 48 (ka.) n = 419	Muutos, %* n = 419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Kokonaiskolesteroli (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Kokonaiskolesteroli/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyseridit (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Muutosprosentti on yksittäisten potilaiden arvojen muutoksen mediaani niiden potilaiden osalta, joilta sekä lähtöarvot että viikon 48 arvot ovat saatavilla. Kyseessä ei siis ole yksinkertainen lähtöarvojen ja viikon 48 keskiarvojen ero.

Siirtyminen välittömästi vapautuvasta Viramune-hoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoitoon
TRANxITION (1100.1526) on vaiheen 3 tutkimus, jossa arvioidaan hoidon turvallisuutta ja antiviraalista tehoa potilailla, jotka siirtyvät välittömästi vapautuvasta Viramune-hoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoitoon. Tähän avoimeen tutkimukseen otettiin 443 potilasta, jotka jo saivat jotakin viruslääkehoitoa, johon kuului välittömästi vapautuva Viramune 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja joiden HIV-1-RNA-arvot olivat < 50 kopiota/ml. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1) tai välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2). Noin puolet potilaista käytti lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia, ja loput saivat abakaviirisulfaattia + lamivudiinia tai tsidovudiinia + lamivudiinia. Noin puolet potilaista oli aiemmin käyttänyt välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa vähintään 3 vuoden ajan ennen tutkimukseen 1100.1526 osallistumista.

TRANxITION-tutkimuksessa satunnaistamisen jälkeen viikon 24 kohdalla HIV-1-RNA-arvo oli edelleen < 50 kopiota/ml välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä (200 mg x 2) 92,6 prosentilla ja depotmuotoisen Viramune-hoidon ryhmässä (400 mg x 1) 93,6 prosentilla.

Pediatriset potilaat

Tulokset eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+ -solujen osuudessa havaittiin viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Viramune-depottablettien 400 mg vahvuuden ja 100 mg vahvuuden keskinäisestä vaihdettavuudesta ei ole tietoja.

Imeytyminen:

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu kerta-annostutkimuksessa (tutkimus 1100.1485), jossa 17 tervettä vapaaehtoista käytti depotmuotoista Viramune-hoitoa. Kun nevirapiini annettiin yhtenä 400 mg Viramune-depottablettina, sen suhteellinen hyötyosuus kahteen 200 mg välittömästi vapautuvaan Viramune-tablettiin verrattuna oli noin 75 %. Nevirapiinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 2 060 ng/ml mitattuna 24,5 tuntia (keskiarvo) 400 mg Viramune-depottablettien ottamisen jälkeen.

Depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokinetiikkaa on tutkittu myös toistuvilla annoksilla toteutetuissa farmakokinetiikan tutkimuksissa (tutkimus 1100.1489) 24 HIV-1 infektoituneella

potilaalla, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta Viramune-pitkäaikaishoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoitoon. Kun 400 mg Viramune-depottabletteja oli annettu kerran vuorokaudessa tyhjän mahaan 19 vrk:n ajan, nevirapiinin $AUC_{0-24,ss}$ oli noin 80 % ja $C_{min,ss}$ noin 90 % välittömästi vapautuvalla Viramune-tablettihoidolla (200 mg x2) mitatusta arvosta. Nevirapiinin $C_{min,ss}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 2 770 ng/ml.

Kun depotmuotoinen Viramune annettiin runsasrasvaisen aterian kanssa, nevirapiinin $AUC_{0-24,ss}$ oli noin 94 % ja $C_{min,ss}$ noin 98 % välittömästi vapautuvalla Viramune-tablettihoidolla mitatusta arvosta. Viramune-depottablettihoidolla havaittuja ruokailusta riippuvia eroja nevirapiinin farmakokinetiikassa ei pidetä kliinisesti merkitseviä. Viramune-depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeutiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistettava siitä, että se ei vaikuta terapeutiseen vasteeseen.

Jakautuminen: Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,21 \pm 0,09$ l/kg viitaten siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1-10 µg/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % (± 5 %) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

Biotransformaatio ja eliminaatio: *In vivo* tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Eritymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C - nevirapiinia, josta jäljitettiin $91,4 \pm 10,5$ %. Virtsaan erittyi $81,3 \pm 11,1$ % ja ulosteisiin $10,1 \pm 1,5$ %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden–neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta.

Munuaisten toimintahäiriö: Nevirapiinin välittömästi vapautuvan kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että aikuisten nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n välittömästi vapautuvalla Viramune-lisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin

puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. Dialyysihoitoa saaville pediatriisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä Viramune-annosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % Viramune-oraalisuspension tai välittömästi vapautuvien tablettien suositeltavasta vuorokausiannoksesta. Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa verrattiin 46 potilasta, joilla oli lievä (n=17; Ishak-pisteet 1-2), kohtalainen (n=20; Ishak-pisteet 3-4), tai vaikea (n=9; Ishak-pisteet 5-6, Child-Pugh luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child-Pugh pisteet eivät sovellettavissa) maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg tablettimuotoista, välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (välittömästi vapautuvilla 200 mg Viramune-tableteilla) HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child-Pugh luokka A, n=6; Child-Pugh luokka B, n=4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child-Pugh luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokineetiikkaan (ks. kohta 4.4). Viramune-depottablettihoitoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Sukupuoli

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatio-aratutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8% pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla.

Sukupuolen vaikutusta depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokineetiikkaan on arvioitu tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä Viramune-depotoitoryhmässä että välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä.

Läkkäät

Ikä (vaihteluväli 18–68 v) ei ilmeisesti vaikuta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa 1100.1486 mustaihoisilla potilailla (n = 80/ryhmä) matalimmat pitoisuudet olivat noin 30 % suuremmat kuin valkoihoisilla (250–325 potilasta/ryhmä) sekä välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä että Viramune-depothoiteryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää–19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77–13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m² kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4–6 µg/ml (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n=17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

Depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa 1100.1518. 85 potilasta (ikä 3–< 18 v) sai joko painon tai kehon pinta-alan mukaan määritettyjä annoksia välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa vähintään 18 viikon ajan, minkä jälkeen potilaat siirtyivät käyttämään Viramune-depottabletteja (2 x 100 mg, 3 x 100 mg tai 1 x 400 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa 10 vuorokauden ajan. Depotmuotoisen Viramune-hoidon ja välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon geometrinen keskiarvojen suhde oli C_{min,ss}-arvon ja AUC_{ss}-arvon osalta noin 90 %, ja 90 % luottamusvälit olivat 80–125 %. C_{max,ss}-arvon osalta suhde oli pienempi ja yhdenmukainen kerran vuorokaudessa annettavalla valmisteella saavutettujen pitoisuuksien kanssa. Depotmuotoisella Viramune-hoidolla keskimääräinen geometrinen annosta edeltävä matalin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli ikäryhmässä 3–< 6 vuotta 3 880 ng/ml, ryhmässä 6–< 12 vuotta 3 310 ng/ml ja ryhmässä 12–< 18 vuotta 5 350 ng/ml. Yleisesti ottaen Viramune-depothoidosta johtuva altistus oli lapsilla samaa luokkaa kuin aikuisilla havaittu altistus tutkimuksessa 1100.1486.

Rinnakkaisryhmillä toteutetuissa, hyötyosuutta arvioineissa kerta-annostutkimuksissa (tutkimukset 1100.1517 ja 1100.1531) Viramune 50 ja 100 mg depottableteilla havaittiin depotmuotoon liittyvinä ominaisuuksina hitaampi imeytyminen ja pienemmät huippupitoisuudet. Löydökset olivat samankaltaisia kuin verrattaessa 400 mg depottabletteja välittömästi vapautuviin 200 mg Viramune-tabletteihin. Kun 200 mg kokonaisannos jaettiin neljään 50 mg annokseen kahden 100 mg annoksen sijasta, kokonaisimeytyminen oli 7–11 % suurempaa, mutta lääkevalmisteen vapautuminen oli samaa luokkaa. 50 ja 100 mg Viramune-depottablettien välillä havaittu farmakokineettinen ero ei ole kliinisesti merkitsevä. 50 mg depottabletteja voidaan siis käyttää hieman isompien 100 mg depottablettien vaihtoehtona.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuunottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa

nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi (monohydraattina)
Hypromelloosi
Keltainen rautaoksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Lääkevalmiste on käytettävä 2 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ylläpito-hoidossa käytettävät pakkaukset:

Valkoinen korkeatiheyksinen polyetylenei (HDPE) -muovipurkki, jossa on muovikorkki ja induktiofolio-sinettiiviste. Yksi purkki sisältää 90 depottablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 400 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 400 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 depottabletti sisältää 400 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Keltainen, soikea ja kaksoiskupera depottabletti. Depottabletin koko on noin 9,3 x 19,1 mm, ja sen toisella puolella on merkintä V04 ja toisella puolella yhtiön logo. Depottablettia ei saa puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Viramune on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1 infektoituneiden aikuisten, nuorten ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja (ks. kohta 4.2).

Depottabletit eivät sovi 14 päivän aloitusjaksoon potilaille, jotka aloittavat nevirapiinin käytön. Tällöin pitää käyttää muita nevirapiinivalmisteita, kuten välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota (ks. kohta 4.2).

Viramune-valmistetta on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Viramune-hoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Viramune-hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelava annos nevirapiinihoidon aloittaville potilaille on yksi välittömästi vapautuva 200 mg:n Viramune-tabletti vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa, koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen yksi 400 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa: Potilaat, jotka jo käyttävät välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, voivat vaihtaa Viramune 400 mg depottabletteihin kerran vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa ilman aloitusjaksoa välittömästi vapautuvilla Viramune-tableteilla.

Viramune-hoitoon on yhdistettävä vähintään kaksi muuta antiretroviraalista lääkettä. Samanaikaisessa hoidossa on noudatettava valmistajien suosittelemaa annosta.

Jos annoksen huomataan unohtuneen 12 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 12 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa seuraava annos normaaliin aikaan.

Pediatriset potilaat

Vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret

Pediatristen annossuositusten mukaan myös lapsi voi ottaa Viramune 400 mg -depottabletteja aikuisten annosohjeiden mukaan, jos hän

1. on vähintään 8-vuotias ja painaa vähintään 43,8 kg tai
2. on alle 8-vuotias ja painaa vähintään 25 kg tai
3. hänen kehon pinta-ala on vähintään 1,17 m².

Vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille on saatavana 100 mg depottabletteja.

Alle 3-vuotiaat lapset

Viramune-depottablettien turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Alle 3-vuotiaille potilaille sekä kaikille muille ikäryhmille on saatavana välittömästi vapautuva oraalisuspensio (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

Annostuksessa huomioitavaa

Kokonaisvuorokausiannos ei saa missään hoidon vaiheessa eikä kenelläkään potilaalla ylittää 400 mg:aa. Potilasta on kehotettava ottamaan Viramune joka päivä kuten on määrätty.

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana, ei saa aloittaa Viramune-depottablettihoitoa ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Aloitusjaksoa, jossa välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta otetaan kerran vuorokaudessa, ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän annoksen ja resistenssin riskien vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, pitää aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa, jolloin käytetään välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Viramune-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Aikuispotilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n välittömästi vapautuvaa nevirapiinilisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodoksen nopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2. Dialyysihoidosta saaville pediatrisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä Viramune-annosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta Viramune-vuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Maksan toimintahäiriö

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Antotapa

Depottabletit otetaan nesteen kera, eikä niitä saa rikkoa eikä pureskella. Viramune voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Käyttö potilailla, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö, koska se saattaa alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Viramune-valmistetta pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Viramune-valmistetta ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin /maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä ($> 250/\text{mm}^3$ aikuisilla naispotilailla ja $> 400/\text{mm}^3$ aikuisilla miespotilailla) on liitetty suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutus, jos potilaalla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA – eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml – nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta on havaittu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa lähinnä potilailla, joiden plasman HIV-1 viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa aikuisille naispotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $250 \text{ solua}/\text{mm}^3$ tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli $400 \text{ solua}/\text{mm}^3$, ja joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA, ellei hoidon hyöty ole riskiä suurempi. Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiinihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden jälkeen (ks. kohta 4.3).

Annosta pitää noudattaa tarkasti, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysoireina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoireita (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Viramune-valmisteen annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta (esimerkiksi Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Rabdomyolyyseja on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet Viramune-valmisteen käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi välittömästi vapautuvan Viramune-valmisteen annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla suurempi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä pitää neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä

ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi.

Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy 14 vuorokauden aloitusjakson aikana (välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistemuotoa käytettäessä), Viramune-depottablettihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Välittömästi vapautuvan Viramune-valmisteen käyttöä kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoja hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkevalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet pitää tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seuranta. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyysia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoidon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja koskeneessa yhdistettyjen kliinisten tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä naisten riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, oli kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma nevirapiinihoidon aikana. Potilaista, joilla valtaosalla plasman HIV-1 viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai enemmän, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm³, oli kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (11,0 % verrattuna 0,9 %:iin). Miehillä, joilla oli mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm³, havaittiin suurentunut riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 %:iin). Tiettyihin CD4-solujen määriin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole havaittu potilailla, joiden viruskuorma oli alle mittausrajan (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin haittavaikutus, joka vaatii tarkkaa seuranta ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita pitää seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja pitää seurata potilailta, joilla on hepatiittiin ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Kun välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa käyttävä potilas siirtyy käyttämään Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa, seuranta-aikataulun muuttaminen ei ole tarpeen.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja pitää seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkärin ja potilaan pitää olla varuillaan hepatiitin esioireiden tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen 14 päivän pituisella aloitusjaksolla kerran vuorokaudessa otettavalla välittömästi vapautuvalla 200 mg Viramune-tabletilla, jonka jälkeen annoksena käytetään Viramune-depottablettia 400 mg kerran vuorokaudessa. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seuranta. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Viramune-valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Viramune-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Viramune on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh B). Niillä antiretroviraalahoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittavaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheeseen vastaisesti kerrannaisannoksia Viramune-valmistetta profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Viramune-valmisteen käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1 infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä edenneeseen HIV-1 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektioita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Viramune-valmistetta saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, pitää sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa Viramune-valmisteen käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Viramune-valmisteen ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeeniin aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecii aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita pitää seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämistä Viramune-valmisteen kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirensi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atansaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulositytopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulositytopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Laktoosi: Viramune-depottabletit sisältävät 400 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeuttiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistuttava siitä, että se ei vaikuta terapeuttiseen vasteeseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tiedot koskevat välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja, mutta niiden oletetaan pätevän kaikkiin valmistemuotoihin.

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2-4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND= ei määritelty, ↑ = suurenee ↓ = pienenee, ↔ ei vaikutusta

Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEAINEET		
<i>Nukleosidianalogit (NRTI:t)</i>		
Didanosiiini 100- 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosiiinia ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä.	Viramune-valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Viramune-valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan.	Lamivudiinia ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja Viramune- valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

<p>Tsidovudiini 100-200 mg kolmesti vuorokaudessa</p>	<p>Tsidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Tsidovudiini C_{min} ND Tsidovudiini C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>Tsidovudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.</p> <p>Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.</p>
<p>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</p>		
<p>Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>Efavirentsi AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirentsi C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirentsi C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>Efavirentsin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (ks. kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. välittömästi lääkeainetta vapauttavat Viramune-valmistemuodot, kohta 5.1).</p>
<p>Delavirdiini</p>	<p>Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.</p>	<p>Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Etraviriini</p>	<p>Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.</p>	<p>Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Rilpiviriini</p>	<p>Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.</p>	<p>Viramune-valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

Proteaasin estäjät (PI:t)		
Atatsanaviiri/ ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atatsanaviiri/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atatsanaviiri/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atatsanaviiri/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia) Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviiri C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviiri C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviiri C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Fosamprenaviirin ja Viramune-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviiri C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviiri C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>Aikuispotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa. Viramune-annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos) 300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa	<u>Lapsipotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m ² :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyttä lopinaviiri/ritonaviirille.
Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonaviiri C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonaviiri C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkitsevään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa.	Ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Sakinaviiri/ritonaviiri	Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkitseviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.	Sakinaviiri/ritonaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi II-tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C _{min} -arvossa.	Tipranaviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
FUUSION ESTÄJÄT		
Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroki C_{\min} ND Maraviroki C_{\max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
Elvitegraviiri/kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Viramune-valmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Viramune-valmisteen ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	Klaritromysiini AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) Klaritromysiini C_{\min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) Klaritromysiini C_{\max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC \uparrow 1,42 (1,16-1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{\min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{\max} \uparrow 1,47 (1,21-1,80) Nevirapiini AUC \uparrow 1,26 Nevirapiini C_{\max} \uparrow 1,28 Nevirapiini C_{\min} \uparrow 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Klaritromysiinialtistus pieni merkittävästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti.

Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.</p>	<p>Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai Viramune-valmisteen keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.</p> <p>Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annostelussa.</p>
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampisiini C_{min} ND Rifampisiini C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C_{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C_{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna.</p>	<p>Rifampisiinin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Viramune-valmistetta sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.</p>
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonatsoli C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonatsoli C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.</p>	<p>Kohonneen Viramune-altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.</p>
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C_{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p>	<p>Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.</p>
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonatsoli C_{min} ND Ketokonatsoli C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15-1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.</p>	<p>Ketokonatsolin ja Viramune-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOO		
Adefoviiri	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja Viramunervalmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.	Bosepreviirin ja Viramunervalmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Entekaviiria ja Viramunervalmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b)	Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Interferoneja ja Viramunervalmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Ribaviriini	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Ribaviriinia ja Viramunervalmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

Telapreviiri	Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusoiden kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Viramune-valmisteen kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.
Telbivudiini	Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Telbivudiinia ja Viramune-valmistetta voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTASIDIT		
Simetidiini	Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07	Simetidiiniä ja Viramune-valmistetta voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTITROMBOOTIT		
Varfariini	Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.	Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.
EHKÄISYVALMISTEET		
Depo-medroksiprogesteroni-asetatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,20	Viramune-valmisteen yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Viramune-valmistetta samanaikaisesti.
Etinyyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{\min} ND EE C_{\max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä

Noretisteroni (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	Viramune-valmistetta käytävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä Viramune-valmisteen kanssa.
KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT		
Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus	Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Viramune- hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetabolioia ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Viramune- valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkiuisman lopettamisen jälkeen. Viramune-valmisteen annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisymenetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (ks. kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm³, ei ole suurentunutta toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsitelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohortti-tutkimuksissa että meta-analyyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että nevirapiinihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia kuten väsymystä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on väsymystä, hänen on vältettävä vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486 (VERxVE) yleisimmin ilmoitettuja Viramune-depottablettihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia aiemmin hoitamattomilla potilailla (kun huomioon otettiin myös välittömästi vapautuvalla valmistemuodolla toteutettu hoidon aloitusjakso) olivat ihottuma, pahoinvointi, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, päänsärky, väsymys, hepatiitti, vatskipu, ripuli ja kuume. Viramune-depottablettihoitoon ei liity sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo havaittu Viramune-valmisteen välittömästi vapautuvia tabletteja ja oraalisuspensiota käytettäessä.

Markkinoille tulon jälkeen nevirapiinista saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava hepatiitti/maksan vajaatoiminta, sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys Viramune-depottablettien käyttöön, on raportoitu. Alla olevat yleisyystiedot perustuvat haittavaikutusten karkeisiin ilmaantuvuustietoihin, jotka havaittiin välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä (hoidon aloitusjakso, taulukko 1) ja Viramune-depotryhmässä (satunnaistettu vaihe / ylläpitovaihe, taulukko 2) kliinisessä 1100.1486-tutkimuksessa, jossa 1068 potilasta sai Viramune-hoidon lisäksi tenofoviiriä/emtrisitabiinia.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, välittömästi vapautuva Viramune-valmiste

Veri ja imukudos

Melko harvinainen granulosytopenia
Harvinainen anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma),
lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen
reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, ripuli
Melko harvinainen oksentelu

Maksa ja sappi

Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)
Harvinainen hepatiitti
(myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (0,09 %)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (6,7 %)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi
johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys, kuume

Tutkimukset

Melko harvinainen poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi
koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla,
gammaglutamyyliitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla,
hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut
verenpaine

Taulukko 2: Ylläpitovaihe, Viramune-depottabletit

Veri ja imukudos

Melko harvinainen anemia, granulositypenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi

Yleinen hepatiitti (myös vaikea ja hengenvaarallinen maksatoksisuus) (1,6 %)
Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (5,7%)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,6 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys
Melko harvinainen kuume

Tutkimukset

Yleinen poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla, hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset todettiin muissa nevirapiinitutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta niitä ei havaittu satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486. Koska granulositypeniaa, lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktista reaktiota, ikterusta, fulminanttia hepatiittia (joka voi johtaa kuolemaan), nokkosihottumaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella aloitusjakson aikana tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistetta saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n= 1068).

Myös koska anemiaa, granulositypeniaa, anafylaktista reaktiota, ikterusta, Stevens–Johnsonin syndroomaa/toksista epidermaalista nekrolyysiä (joka voi johtaa kuolemaan), angioedeemaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu ylläpitovaiheen aikana Viramune-depottableteilla tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 ylläpitovaiheen aikana nevirapiinia depottabletteina saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n= 505).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombosytopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalaiset kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma. Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, angioödeema ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktion, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoireina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmentyi ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat (n = 1068), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, saivat aloitusjaksossa välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtricitabiinia. Turvallisuustietoihin kuuluivat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144 viikkoa kestäneen tutkimuksen. Tähän sisältyy myös turvallisuustiedot viikon 144 jälkeisistä potilaskäynneistä avoimessa jatkotutkimuksessa (johon saivat osallistua kummastakin hoitoryhmästä ne potilaat, jotka suorittivat loppuun 144 viikon sokkoutetun vaiheen). Vaikeaa tai hengenvaarallista ihottumaa, jonka ks.ttiin liittyvän nevirapiinihoitoon, esiintyi välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella toteutetun aloitusjakson aikana 1,1 prosentilla potilaista. Vaikeaa ihottumaa esiintyi satunnaistetun hoidon aikana 1,4 prosentilla välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa käyttäneistä ja 0,2 prosentilla depotmuotoista Viramune-hoitoa käyttäneistä. Hengenvaarallisia (4. asteen) Viramune-hoitoon liittyviä ihottumatapauksia ei raportoitu tämän tutkimuksen satunnaistetun vaiheen aikana. Tutkimuksessa raportoitiin myös kuusi Stevens–Johnsonin syndroomatapausta, joista kaikki paitsi yksi ilmenivät nevirapiinihoidon ensimmäisten 30 vuorokauden aikana.

1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) potilaat, jotka olivat käyttäneet välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) vähintään 18 viikon ajan, satunnaistettiin joko saamaan depotmuotoista

Viramune-hoitoa (400 mg x 1) (n = 295) tai jatkamaan välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (n = 148). Tässä tutkimuksessa ei havaittu asteen 3 tai 4 ihottumaa kummassakaan hoitoryhmässä.

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriokokeissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja hengenvaarallinen maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, saivat aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Tutkimukseenottovaiheessa potilaiden CD₄-solujen määrät olivat naisilla < 250 solua/mm³ ja miehillä < 400 solua/mm³. Tutkimuksessa kerättiin prospektiivisesti tietoa mahdollisista maksatapahtumien oireista. Turvallisuustietoihin kuuluvat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144 viikkoisen tutkimuksen. Oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon aloitusjakson aikana oli 0,5 %. Aloitusjakson jälkeen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli välittömästi vapautuvassa Viramune-ryhmässä 2,8 % ja Viramune-depotryhmässä 1,6 %. Yleisesti ottaen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli VERxVE-tutkimuksessa samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla.

1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) ei havaittu asteen 3 tai 4 kliinisiä maksatapahtumia kummassakaan hoitoryhmässä.

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiinin kanssa, hoidosta välittömästi vapautuvilla Viramune-tableteilla ja oraalisuuspeniolla saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosytopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosytopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosytopenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens–Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidootia. Yliannostustapauksia on raportoitu välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta käytettäessä, annokset vaihtelivat 800–6000 mg vuorokaudessa aina 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua, transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nielty annos oli 40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoitoitunut neutropenia ja hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään kliinisiä komplikaatioita. Vuotta myöhemmin lapsen kehitys oli pysynyt normaalina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG01.

Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryootisia DNA polymeraaseja α , β , γ , δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*:

Nevirapiinin keskimääräinen EC_{50} -arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppisiä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG ja CRF12_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293-soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1-isolaattia, keskimääräinen EC_{50} -arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC_{50} -arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononuklearisoluilla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirentsin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviiriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasin estäjien amprenaviiriin, atatsanaviiriin, indinaviiriin, lopinaviiriin, sakinaviiriin ja tipranaviiriin sekä nukleosidianalogien abakaviiriin, didanosiniin, emitrisitabiiniin, lamivudiiniin, stavudiiniin, tenofoviiriin ja tsidovudiiniin kanssa. Anti-HBV- lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV- lääkevalmiste ribaviiri antagonisoivat nevirapiinin anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro*.

Resistenssi

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100- 250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n=25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n=46) yhdessä lamivudiiniin ja stavudiiniin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n=71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosisanalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

86 potilaasta eristetyistä isolaateista tehtiin genotyyppianalyysi. Kyseiset potilaat eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, ja he joko keskeyttivät VERxVE-tutkimukseen (1100.1486) osallistumisen joko virologisen epäonnistumisen (rebound, osittainen vaste) tai haittatapahtuman takia tai heidän viruskuormansa suureni ohimenevästi tutkimuksen aikana. Nämä potilaat saivat joko

välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoista Viramune-hoitoa kerran vuorokaudessa yhdessä tenofoviirin ja emtrisitabiinin kanssa. Näytteiden analyysi osoitti, että 50 potilaan isolaateissa oli nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia resistenssimutaatioita. Näistä 50 potilaasta 28:lle kehittyi efavirentsiresistenssi ja 39:lle etraviriiniresistenssi (yleisin resistenssin aiheuttava mutaatio oli Y181C). Käytetyt valmistemuodot (välittömästi vapautuva hoito kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoinen hoito kerran vuorokaudessa) eivät eronneet toisistaan resistenssin suhteen.

Hoidon epäonnistumisen yhteydessä havaitut mutaatiot olivat nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia. Tutkimuksessa havaittiin kaksi uutta substituutiota kodoneissa, jotka oli aiemmin yhdistetty nevirapiiniresistenssiin: yhdellä depotmuotoisen Viramune-ryhmän potilaalla oli Y181I-mutaatio ja yhdellä välittömästi vapautuvan Viramune-ryhmän potilaalla Y188N-mutaatio. Nevirapiiniresistenssi vahvistettiin fenotyypityksellä.

Ristiresistenssi

Ei-nukleosidianalogeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* tutkimuksissa. Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirentsilille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasin estäjien, HIV-integraasinestäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Nevirapiini-resistentit HIV-1 kliiniset isolaatit olivat ristiresistenttejä NNRTI-lääkkeille delavirdiinille ja efavirentsilille. Niistä aminohappojen substituutioista, jotka ilmaantuivat potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä, ja joita hoidettiin nevirapiinilla, substituutiot Y181C ja M230L ovat yksittäin liitetty vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille, ja G190A/S, K101E, A98G on liitetty myös vähentyneeseen kliiniseen vasteeseen etraviriinille.

Kliiniset tulokset

Viramune-valmistetta on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset depottableteilla

Depotmuotoisen Viramune-hoidon kliininen teho perustuu 48 viikon tietoihin satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta vaiheen 3 kaksoislumetutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (VERxVE-tutkimus, 1100.1486) sekä 24 viikon tietoihin satunnaistetusta avoimesta tutkimuksesta potilailla, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta Viramune-tablettihoidosta kahdesti vuorokaudessa Viramune-depottablettihoitoon kerran vuorokaudessa (TRANxITION-tutkimus, 1100.1526).

Potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa

VERxVE (1100.1486) on vaiheen 3 tutkimus, jossa aiemmin hoitamattomat potilaat saivat välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Satunnaistamisjakson aikana potilaat stratifioitiin HIV-1-RNA-arvojen mukaan (\leq 100 000 kopiota/ml ja $>$ 100 000 kopiota/ml). Taulukossa 1 esitetään valikoituja demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja.

Taulukko 1: Demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja tutkimuksessa 1100.1486

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste n = 508*	Viramune depotmuotoinen valmiste n = 505
Sukupuoli		
- Mies	85 %	85 %
- Nainen	15 %	15 %
Syntyperä		
- Valkoihoinen	74 %	77 %
- Mustaihoinen	22 %	19 %
- Aasialainen	3 %	3 %
- Muu **	1 %	2 %
Alue		
- Pohjois-Amerikka	30 %	28 %
- Eurooppa	50 %	51 %
- Latinalainen Amerikka	10 %	12 %
- Afrikka	11 %	10 %
Plasman HIV-1 RNA-arvo lähtötilanteessa (log₁₀ kopiota/ml)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
CD₄-arvo lähtötilanteessa (soluja/mm³)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	228 (86)	230 (81)
HIV-1-alatyppi		
- B	71 %	75 %
- Muu kuin B	29 %	24 %

* Sisältää 2 potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet mitään lääkevalmistetta sokkoutetusti.

** Myös Amerikan intiaanit/eskimot ja havaijilaiset/Tyynenmeren saarten asukkaat.

Taulukossa 2 kuvaillaan VERxVE-tutkimuksen (1100.1486) tuloksia viikolla 48. Tuloksiin kuuluvat kaikkien niiden potilaiden tulokset, jotka satunnaistettiin 14 vrk pituisen välittömästi vapautuvalla Viramune-hoidolla toteutetun aloitusjakson jälkeen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen lääkevalmistetta sokkoutetusti.

Taulukko 2: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48*

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste n = 506	Viramune depotmuotoinen valmiste n = 505
Virologinen vaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologinen epäonnistuminen	5,9 %	3,2 %
- Ei suppressiota viikkoon 48 mennessä	2,6 %	1,0 %
- Rebound	3,4 %	2,2 %
Lääkevalmisteen käyttö lopetettiin ennen viikkoa 48	18,2 %	15,8 %
- Kuolema	0,6 %	0,2 %
- Haittatapahtumia	8,3 %	6,3 %
- Muuta**	9,3 %	9,4 %

* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteenannoksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

** Mukaan lukien seurannan epäonnistuminen, suostumuksen peruuttaminen, huono hoitomyöntyvyys, riittämätön teho, raskaus ja muut syyt.

Viikolla 48 CD4-solujen määrän keskimuutos lähtötilanteesta oli välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä 184 solua/mm³ ja depotmuotoisen Viramune-hoidon ryhmässä 197 solua/mm³.

Taulukossa 3 esitetään tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 (satunnaistamisen jälkeen) lähtötilanteen viruskuorman mukaan.

Taulukko 3: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 lähtötilanteen viruskuorman mukaan*

	Vasteen saaneet/kaikki potilaat (%)		Ero, % (95 % lv)
	Viramune, välittömästi vapautuva valmiste	Viramune, depotmuotoinen valmiste	
Lähtötilanteen HIV-1-viruskuorma (kopioita/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7; 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6; 11,1)
Yhteensä	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1; 10,0)**

* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteenannoksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon käytön aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

** Perustuu Cochranin testiin, jossa varianssianalyysiin on tehty jatkuvuuskorjaus

Hoitovasteen saavuttaneiden kokonaisuus tutkimuksessa 1100.1486 (myös aloitusjakson aikana) oli valmistemuodosta riippumatta 793/1 068 = 74,3 %. Nimittäjään 1 068 kuuluu 55 potilasta, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, ja kaksi potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet yhtään annosta satunnaistetusti. Osoittaja 793 on niiden potilaiden lukumäärä, jotka olivat saavuttaneet vasteen viikolla 48 (384 kuului välittömästi vapautuvan hoidon ryhmään ja 409 depotmuotoisen hoidon ryhmään).

Lipidit, muutos lähtötilanteesta

Taulukossa 4 esitetään lipidien paastoarvojen muutos lähtötilanteesta

Taulukko 4: Yhteenveto lipidiarvoista lähtötilanteessa (seulonta) ja viikolla 48 – tutkimus 1100.1486

	Viramune välittömästi vapautuva valmiste			Viramune depotmuotoinen valmiste		
	Lähtötilanne (ka.) n = 503	Viikko 48 (ka.) n = 407	Muutos, %* n = 406	Lähtötilanne (ka.) n = 505	Viikko 48 (ka.) n = 419	Muutos, %* n = 419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Kokonaiskolesteroli (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Kokonaiskolesteroli/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyseridit (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Muutosprosentti on yksittäisten potilaiden arvojen muutoksen mediaani niiden potilaiden osalta, joilta sekä lähtöarvot että viikon 48 arvot ovat saatavilla. Kyseessä ei siis ole yksinkertainen lähtöarvojen ja viikon 48 keskiarvojen ero.

Siirtyminen välittömästi vapautuvasta Viramune-hoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoittoon
TRANxITION (1100.1526) on vaiheen 3 tutkimus, jossa arvioidaan hoidon turvallisuutta ja antiviraalista tehoa potilailla, jotka siirtyvät välittömästi vapautuvasta Viramune-hoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoittoon. Tähän avoimeen tutkimukseen otettiin 443 potilasta, jotka jo saivat jotakin viruslääkehoitoa, johon kuului välittömästi vapautuva Viramune 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja joiden HIV-1-RNA-arvot olivat < 50 kopiota/ml. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko depotmuotoista Viramune-hoitoa (400 mg x 1) tai välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa (200 mg x 2). Noin puolet potilaista käytti lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia, ja loput saivat abakaviirisulfaattia + lamivudiinia tai tsidovudiinia + lamivudiinia. Noin puolet potilaista oli aiemmin käyttänyt välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa vähintään 3 vuoden ajan ennen tutkimukseen 1100.1526 osallistumista.

TRANxITION-tutkimuksessa satunnaistamisen jälkeen viikon 24 kohdalla HIV-1-RNA-arvo oli edelleen < 50 kopiota/ml välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä (200 mg x 2) 92,6 prosentilla ja depotmuotoisen Viramune-hoidon ryhmässä (400 mg x 1) 93,6 prosentilla.

Pediatriset potilaat

Tulokset eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+ -solujen osuudessa havaittiin viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Viramune-depottablettien 400 mg vahvuuden ja 100 mg vahvuuden keskinäisestä vaihdettavuudesta ei ole tietoja.

Imeytyminen:

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu kerta-annostutkimuksessa (tutkimus 1100.1485), jossa 17 tervettä vapaaehtoista käytti depotmuotoista Viramune-hoitoa. Kun nevirapiini annettiin yhtenä 400 mg Viramune-depottablettina, sen suhteellinen hyötyosuus kahteen 200 mg välittömästi vapautuvaan Viramune-tablettiin verrattuna oli noin 75 %. Nevirapiinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 2 060 ng/ml mitattuna 24,5 tuntia (keskiarvo) 400 mg Viramune-depottablettien ottamisen jälkeen.

Depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokinetiikkaa on tutkittu myös toistuvilla annoksilla toteutetuissa farmakokinetiikan tutkimuksissa (tutkimus 1100.1489) 24 HIV-1 infektoituneella potilaalla, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta Viramune-pitkäaikaishoidosta depotmuotoiseen Viramune-hoitoon. Kun 400 mg Viramune-depottabletteja oli annettu kerran vuorokaudessa tyhjiin mahaan 19 vrk:n ajan, nevirapiinin $AUC_{0-24,ss}$ oli noin 80 % ja $C_{min,ss}$ noin 90 % välittömästi vapautuvalla Viramune-tablettihoidolla (200 mg x2) mitatusta arvosta. Nevirapiinin $C_{min,ss}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 2 770 ng/ml.

Kun depotmuotoinen Viramune annettiin runsasrasvaisen aterian kanssa, nevirapiinin $AUC_{0-24,ss}$ oli noin 94 % ja $C_{min,ss}$ noin 98 % välittömästi vapautuvalla Viramune-tablettihoidolla mitatusta arvosta. Viramune-depottablettihoidolla havaittuja ruokailusta riippuvia eroja nevirapiinin farmakokinetiikassa ei pidetä kliinisesti merkitseviä. Viramune-depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeuttiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistettava siitä, että se ei vaikuta terapeuttiseen vasteeseen.

Jakautuminen: Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,21 \pm 0,09$ l/kg viitaten siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1-10 µg/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % (± 5 %) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

Biotransformaatio ja eliminaatio: *In vivo* tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Eritymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C - nevirapiinia, josta jäljitettiin $91,4 \pm 10,5$ %. Virtsaan erittyi $81,3 \pm 11,1$ % ja ulosteisiin $10,1 \pm 1,5$ %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden–neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta.

Munuaisten toimintahäiriö: Nevirapiinin välittömästi vapautuvan kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmassa havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että

aikuisten nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n välittömästi vapautuvalla Viramune-lisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. Dialyysihoitoa saaville pediatriisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä Viramune-annosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % Viramune-oraalisuspension tai välittömästi vapautuvien tablettien suositeltavasta vuorokausiannoksesta. Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Viramune-depottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa verrattiin 46 potilasta, joilla oli lievä (n=17; Ishak-pisteet 1-2), kohtalainen (n=20; Ishak-pisteet 3-4), tai vaikea (n=9; Ishak-pisteet 5-6, Child–Pugh luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child–Pugh pisteet eivät sovellettavissa) maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg tablettimuotoista, välittömästi vapautuvaa Viramune-valmistetta sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (välittömästi vapautuvilla 200 mg Viramune-tableteilla) HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh luokka A, n=6; Child–Pugh luokka B, n=4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child–Pugh luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokineetiikkaan (ks. kohta 4.4). Viramune-depottablettihoitoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintapotilaille, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia Viramune-tabletteja.

Sukupuoli

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa välittömästi vapautuvalla Viramune-valmisteella tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatio-aratutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8% pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla.

Sukupuolen vaikutusta depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokineetiikkaan on arvioitu tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä Viramune-depotoitoryhmässä että välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä.

Iäkkäät

Ikä (vaihteluväli 18–68 v) ei ilmeisesti vaikuta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa 1100.1486 mustaihoisilla potilailla (n = 80/ryhmä) matalimmat pitoisuudet olivat noin 30 % suuremmat kuin valkoihoisilla (250–325 potilasta/ryhmä) sekä välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon ryhmässä että Viramune-depothoiteryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää–19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77–13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m² kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4–6 µg/ml (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n=17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

Depotmuotoisen Viramune-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa 1100.1518. 85 potilasta (ikä 3–< 18 v) sai joko painon tai kehon pinta-alan mukaan määritettyjä annoksia välittömästi vapautuvaa Viramune-hoitoa vähintään 18 viikon ajan, minkä jälkeen potilaat siirtyivät käyttämään Viramune-depottabletteja (2 x 100 mg, 3 x 100 mg tai 1 x 400 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa 10 vuorokauden ajan. Depotmuotoisen Viramune-hoidon ja välittömästi vapautuvan Viramune-hoidon geometrinen keskiarvojen suhde oli C_{min,ss}-arvon ja AUC_{ss}-arvon osalta noin 90 %, ja 90 % luottamusvälit olivat 80–125 %. C_{max,ss}-arvon osalta suhde oli pienempi ja yhdenmukainen kerran vuorokaudessa annettavalla valmisteella saavutettujen pitoisuuksien kanssa. Depotmuotoisella Viramune-hoidolla keskimääräinen geometrinen annosta edeltävä matalin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli ikäryhmässä 3–< 6 vuotta 3 880 ng/ml, ryhmässä 6–< 12 vuotta 3 310 ng/ml ja ryhmässä 12–< 18 vuotta 5 350 ng/ml. Yleisesti ottaen Viramune-depothoidosta johtuva altistus oli lapsilla samaa luokkaa kuin aikuisilla havaittu altistus tutkimuksessa 1100.1486.

Rinnakkaisryhmillä toteutetuissa, hyötyosuutta arvioineissa kerta-annostutkimuksissa (tutkimukset 1100.1517 ja 1100.1531) Viramune 50 ja 100 mg depottableteilla havaittiin depotmuotoon liittyvinä ominaisuuksina hitaampi imeytyminen ja pienemmät huippupitoisuudet. Löydökset olivat samankaltaisia kuin verrattaessa 400 mg depottabletteja välittömästi vapautuviin 200 mg Viramune-tabletteihin. Kun 200 mg kokonaisannos jaettiin neljään 50 mg annokseen kahden 100 mg annoksen sijasta, kokonaisimeytyminen oli 7–11 % suurempaa, mutta lääkevalmisteen vapautuminen oli samaa luokkaa. 50 ja 100 mg Viramune-depottablettien välillä havaittu farmakokineettinen ero ei ole kliinisesti merkitsevä. 50 mg depottabletteja voidaan siis käyttää hieman isompien 100 mg depottablettien vaihtoehdona.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuunottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi (monohydraattina)
Hypromelloosi
Keltainen rautaoksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käytettäessä purkkia lääkevalmiste on käytettävä 2 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ylläpito-hoidossa käytettävät pakkaukset:

Polyvinyylidokloridi (PVC) alumiinifolioläpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 30 depottablettia tai 90 depottablettia.

tai

Korkeatiheksinen polyetyleni (HDPE) -muovipurkki, jossa on muovikorkki ja induktiofoliosinettiiviste. Yksi purkki sisältää 30 depottablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/007 (30 tablettia, pullo)

EU/1/97/055/008 (30 tablettia, läpipainopakkaus)

EU/1/97/055/009 (90 tablettia, läpipainopakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Viramune 200 mg Tabletit

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulou
194 00 Koropi
Kreikka

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Viramune 50 mg/5 ml Oraalisuspensio ja Viramune 400 mg ja 100 mg depottabletit

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 – 55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 200 mg tabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa tabletissa on 200 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 tablettia
120 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/001 [60 tablettia]
EU/1/97/055/003 [120 tablettia]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viramune 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]
SN {numero} [sarjanumero]
NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 200 mg tabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa tabletissa on 200 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tabletin hoidon aloituspakkaus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viramune 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]

SN {numero} [sarjanumero]

NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 200 mg tabletit
nevirapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ULKOPAKKAUKSEN MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensio
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml oraalisuspensiota sisältää 10 mg nevirapiinia (hemihydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää sakkaroosia, sorbitolia, metyyli parahydroksibentsoattia,
propyyli parahydroksibentsoattia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

240 ml oraalisuspensio

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Ravistettava kevyesti ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viramune 50 mg/5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]

SN {numero} [sarjanumero]

NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensio
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml oraalisuspensiota sisältää 10 mg nevirapiinia (hemihydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää sakkaroosia, sorbitolia, metyyli parahydroksibentsoattia,
propyyli parahydroksibentsoattia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

240 ml oraalisuspensio

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Ravistettava kevyesti ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ULKOPAKKAUKSEN MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 100 mg depottabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa depottabletissa on 100 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kerran vuorokaudessa
Nieltävä kokonaisuena, ei saa purra, jakaa tai murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

viramune 100 mg depottabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]

SN {numero} [sarjanumero]

NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 100 mg depottabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa depottabletissa on 100 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kerran vuorokaudessa
Nieltävä kokonaisena, ei saa purra, jakaa tai murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 400 mg depottabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa depottabletissa on 400 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kerran vuorokaudessa
Nieltävä kokonaisuena, ei saa purra, jakaa tai murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

viramune 400 mg depottabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]

SN {numero} [sarjanumero]

NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 400 mg depottabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa depottabletissa on 400 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kerran vuorokaudessa
Nieltävä kokonaisuena, ei saa purra, jakaa tai murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELON MERKITSEMINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 400 mg depottabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokaisessa depottabletissa on 400 mg nevirapiinia (anhydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kerran vuorokaudessa
Nieltävä kokonaisena, ei saa purra, jakaa tai murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/055/008 [30 depottablettia]
EU/1/97/055/009 [90 depottablettia]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

viramune 400 mg depottabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]
SN {numero} [sarjanumero]
NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viramune 400 mg depottabletit
nevirapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viramune 200 mg tabletit nevirapiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta
3. Miten Viramune-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viramune-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään

Viramune kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Lääkkeesi vaikuttava aine on nimeltään nevirapiini. Nevirapiini kuuluu HIV lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidi-rakenteiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät (NNRTI:t).

Käänteiskopioijaentsyymi on entsyymi, jota HI-virus tarvitsee voidakseen jakautua. Nevirapiini estää käänteiskopioijaentsyymiä toimimasta. Estämällä sen toimintaa Viramune auttaa hillitsemään HIV-1 –infektiota.

Viramune on tarkoitettu kaikenikäisten HIV-1 infektoituneiden aikuisten, nuorten ja lasten hoitoon. Sinun pitää ottaa Viramune-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Huomioi, että jos Viramune on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa oleva tieto on osoitettu lapsellesi (lue tässä tapauksessa “sinä” sijasta “lapsesi”).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta

Älä ota Viramune-valmistetta

- jos olet allerginen nevirapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet ottanut Viramune-valmistetta aikaisemmin ja joutunut keskeyttämään hoidon, koska sinulle tuli:
 - vaikea ihottuma
 - ihottuma, johon liittyi muita oireita, esim.:
 - kuume
 - rakkulat
 - suun haavat
 - silmätulehdus

- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- yleinen sairauden tunne
- vatsakipu
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos olet aikaisemmin joutunut keskeyttämään Viramune-hoidon, koska maksasi toiminnassa on ollut muutoksia
- jos käytät mäkikuisma-rohdosta (*Hypericum perforatum*) sisältäviä lääkkeitä. Tämä rohdos saattaa estää Viramune-valmisteen vaikutuksen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viramune-valmistetta. Viramune-hoidon ensimmäisten 18 viikon aikana on erittäin tärkeää, että sinä ja lääkäri tarkkailette merkkejä maksa- tai ihoreaktioista. Nämä saattavat muuttua vaikeiksi ja jopa hengenvaarallisiksi. Näiden reaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos sinulle tulee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyyttä (allerginen reaktio, joka voi esiintyä ihottumana), johon liittyy muita haittavaikutuksia kuten

- kuume,
- rakkulat,
- suun haavat,
- silmätulehdus,
- kasvojen turvotus,
- yleinen turvotus,
- hengenahdistus,
- lihas- tai nivelkipu,
- yleinen sairauden tunne,
- tai vatsakipu

SINUN PITÄÄ KESKEYTTÄÄ VIRAMUNE-VALMISTEEN KÄYTTÖ JA OTTAA YHTEYTTÄ lääkäriin VÄLITTÖMÄSTI, koska nämä oireet saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos sinulla on milloin tahansa lieviäkin ihottumaoireita, joihin ei liity muita oireita, ilmoita välittömästi lääkärille, joka neuvoo pitääkö sinun lopettaa Viramune-valmisteen käyttö.

Jos sinulle tulee oireita, jotka viittaavat maksavaurioon, kuten

- ruokahaluttomuus,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ihon keltaisuus,
- vatsakipu

sinun pitää keskeyttää Viramune-valmisteen käyttö ja ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos sinulle kehittyy vakava maksa-, iho- tai yliherkkyysoireet Viramune-valmisteen käytön aikana, ÄLÄ KOSKAAN OTA VIRAMUNE-VALMISTETTA uudelleen neuvottelematta siitä lääkärin kanssa.

Sinun pitää ottaa Viramune-annos niin kuin lääkäri on määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisten 14 päivän aikana (ks. lisätietoja kohdasta ”Miten Viramune-valmistetta otetaan”).

Seuraavilla potilailla on suurentunut riski saada maksaongelmia:

- naiset
- potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti
- potilaat, joilla on epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa
- aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden CD4-solujen määrä on korkeampi Viramune-hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³)
- aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 viruskuorma ja korkeampi CD4-solujen määrä Viramune-hoitoa aloitettaessa (naiset yli 250 solua/mm³, miehet yli 400 solua/mm³)

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio (AIDSin seurannaistauti), voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä kehon rasvakudoksen muutoksia. Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat tällaisia muutoksia (ks. kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luusairaus (luukudoksen kuolema luun venenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä kuten antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunijärjestelmän heikkous ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ilmoita lääkärille, jos otat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, koska hänen pitää kenties tarkistaa veresi valkosoluarvot.

Älä ota Viramune-valmistetta altistuttuasi HIV:lle ellei lääkäri ole todennut sinulla HIV:tä ja neuvonut sinua tekemään niin. Viramune ei paranna HIV-infektiota. Näin ollen saatat edelleen saada siihen liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Sen vuoksi sinun pitää pysyä säännöllisesti yhteydessä lääkäriin. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Viramune-valmisteeseen liittyvää ihottumaa ei pidä hoitaa prednisonilla.

Jos käytät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita (esim. ”e-pillereitä”) tai muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Viramune-hoidon aikana, sinun tulee käyttää lisäksi suojaavaa ehkäisykeinoja (esim. kondomeja) estääksesi raskaaksi tulemisen tai HIV:n tarttumisen muihin.

Jos saat vaihdevuosien jälkeistä hormonihoitoa, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos parhaillaan käytät tai sinulle on määrätty rifampisiinia tuberkuloosin hoitoon, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen käyttöä Viramune-valmisteen kanssa.

Lapset ja nuoret

Viramune-tabletteja voivat käyttää

- 16-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset
- alle 16-vuotiaat lapset, jotka:
 - painavat vähintään 50 kg
 - tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 neliometriä.

Pienemmille lapsille on saatavana nestemäinen oraalisuspensio.

Muut lääkevalmisteet ja Viramune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä ennen kuin aloitat Viramune-valmisteen käytön. Lääkäri saattaa joutua seuraamaan muiden käyttämiesi lääkkeiden tehon säilymistä ja mahdollisesti säätämään niiden annostusta. Sinun pitää huolellisesti lukea kaikkien niiden muiden HIV-lääkkeiden pakkausselosteet, joita käytät Viramune-valmisteen kanssa.

Erityisen tärkeää on, että kerrot lääkärille jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, lääke masennuksen hoitoon)
- rifampisiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- rifabutiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- makrolidit, esim. klaritromysiini (lääke bakteeri-infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- metadoni (lääke opiaattiriippuvuuden hoitoon)
- varfariini (lääke vähentämään veren hyytymistä)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esim. e-pilleri)
- atatsanaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- lopinaviiri/ritonaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- fosamprenaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- efavirensi (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- etraviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- rilpiviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- delavirdiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- tsidovudiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- bosepreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- telapreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- elvitegraviiri/kobisistaatti (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)

Lääkäri seuraa huolellisesti Viramune-valmisteen ja näiden lääkkeiden vaikutusta, jos käytät niitä samanaikaisesti.

Jos saat dialyysihoitoa, lääkäri voi harkita Viramune-valmisteen annoksen säätämistä. Tämä johtuu siitä, että Viramune voi osittain poistua verestäsi dialyysissä.

Viramune ruuan ja juoman kanssa

Viramune-valmisteen ottamiselle ruoan ja juoman kanssa ei ole rajoituksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys on lopetettava, jos käytät Viramune-valmistetta. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiivinen nainen imettää, jottei lapsi saa HIV-tartuntaa rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viramune-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä. Noudata varovaisuutta, jos ajat autoa tai käytät työkaluja tai koneita. Jos sinulla on väsymystä, vältä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai työkalujen tai koneiden käyttöä.

Viramune sisältää laktoosia ja natriumia

Viramune-tabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria).

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Viramune sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viramune-valmistetta otetaan

Älä käytä Viramune-valmistetta yksinään. Sinun pitää ottaa se vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeen kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos:

Annos on yksi 200 mg:n tabletti vuorokaudessa hoidon ensimmäisten 14 vuorokauden ajan (”aloitusjakso”). 14 päivän jälkeen tavanomainen annos on yksi 200 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa.

On erittäin tärkeää, että otat ainoastaan yhden Viramune-tabletin vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan (”aloitusjakso”). Jos sinulle tulee ihottumaa tämän jakson aikana, älä nosta annosta, vaan ota yhteys lääkäriin.

14 päivän ”aloitusjakson” on todettu vähentävän ihottumariskiä.

Koska Viramune pitää aina ottaa yhdessä muiden antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden kanssa, sinun pitää noudattaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ohjeita tarkasti. Nämä ohjeet ovat kyseisten lääkkeiden pakkausselosteissa.

Viramune-valmistetta on saatavana myös nestemäisessä muodossa oraalisuspensionona. Tämä soveltuu erityisesti käytettäväksi, jos:

- sinulla on ongelmia tablettien nielemisessä
- tai olet lapsi ja painat alle 50 kg
- tai olet lapsi ja kehosi pinta-ala on alle 1,25 neliometriä (lääkäri selvittää kehosi pinta-alan).

Sinun pitää jatkaa Viramune-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Kuten yllä mainitussa kohdassa *’Varoitukset ja varotoimet’* on selitetty, lääkäri seuraa maksasi toimintaa verikokeiden avulla ja haittavaikutusten kuten ihottuman ilmenemistä. Tulosten perusteella lääkäri voi keskeyttää tai lopettaa Viramune-hoitosi. Lääkäri voi sen jälkeen määrätä sinut aloittamaan Viramune-hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Ota Viramune-tabletit vain suun kautta. Älä pureskele tabletteja. Voit ottaa Viramune-valmisteen ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää Viramune-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt ja tässä pakkausselosteessa on mainittu. Toistaiseksi on vähän tietoa Viramune-valmisteen yliannostuksesta. Jos olet ottanut enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Viramune-valmistetta

Älä jätä väliin yhtään annosta. Jos huomaat unohtaneesi annoksen 8 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, ota unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos on unohtunut yli 8 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Viramune-valmisteen oton

Kaikkien annosten ottaminen suositeltuna aikoina:

- lisää huomattavasti antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa
- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu vastustuskykyiseksi antiretroviraalisille lääkkeille.

On tärkeää, että jatkat Viramune-valmisteen ottamista oikein, kuten yllä on kuvattu, ellei lääkäri ole neuvonut sinua lopettamaan hoitoa.

Jos lopetat Viramune-valmisteen käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, lääkäri kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudestaan 14 päivän aloitusjaksolla (ks. edellä), minkä jälkeen vasta voidaan palata annosteluun kahdesti vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten edellä kohdassa *'Varoitukset ja varotoimet'* on mainittu, Viramune-valmisteen tärkeimmät haittavaikutukset ovat vaikeat ja hengenvaaralliset ihoreaktiot ja vaikeat maksavauriot. Nämä reaktiot ilmaantuvat pääasiassa Viramune-hoidon 18 ensimmäisen viikon aikana. Sen takia tämä on tärkeä ajanjakso, jonka aikana lääkäri seuraa vointiasi tarkasti.

Jos sinulle tulee milloin tahansa mitä tahansa ihottumaa, ilmoita siitä välittömästi lääkärille.

Kun ihottuma ilmenee, se on tavallisesti vähäistä tai kohtalaista. Kuitenkin joillakin potilaista ihottuma, joka ilmenee rakkuloina, voi olla vaikea tai hengenvaarallinen (Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) ja kuolemantapauksia on todettu. Useimmat vaikeat ihottumatapaukset sekä lievät/kohtalaiset ihottumatapaukset ilmenevät hoidon ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Jos ihottuma ilmaantuu ja sinulla on lisäksi pahoinvointia, sinun pitää lopettaa lääkitys ja käydä lääkärilläsi välittömästi.

Yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) voi esiintyä. Reaktiot voivat ilmaantua anafylaksiana (vakava allerginen reaktio), johon liittyy seuraavia oireita:

- ihottuma
- kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- anafylaktinen shokki

Yliherkkyysoireet voivat myös esiintyä ihottumana, johon liittyy muita haittavaikutuksia, kuten:

- kuume
- rakkulat iholla
- suun haavat

- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- yleinen sairauden tunne
- vaikeat maksa- tai munuaisongelmat (maksan tai munuaisten vajaatoiminta).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on ihottumaa samaan aikaan kuin muita yliherkkyyteen (allergiaan) liittyviä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset saattavat olla hengenvaarallisia.

Viramune-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Näihin kuuluu joitakin maksatulehdustapauksia (hepatiitti), jotka voivat olla nopeasti eteneviä ja voimakkaita (fulminantti hepatiitti), ja maksan vajaatoiminta, jotka molemmat voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joku seuraavista maksavaurion oireista:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihon keltaisuus
- vatsakipu

Viramune-valmistetta käyttäneet potilaat ovat saaneet alla lueteltuja haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (saattaa koskea yli 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- löysät ulosteet (ripuli)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- väsymys (uupumus)
- kuume
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)
- ihon keltaisuus
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteen kertyminen ihon alle (angioedeema)
- nivelkipu
- lihaskivut
- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1000:sta):

- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)

- lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)

Kun Viramune-valmistetta on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on myös raportoitu:

- punasolujen tai verihiutaleiden väheneminen
- haimatulehdus
- ihon tuntoherkkyyden väheneminen tai häiriöt.

Nämä tapaukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun Viramune-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä tapahtumat aiheutuisivat Viramune-hoidosta.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Valkosolujen vähenemistä (granulosytopeniaa) saattaa esiintyä, mikä on yleisempää lapsilla. Nevirapiinihoitoon mahdollisesti liittyvä punasolujen väheneminen (anemia) on myös yleisempää lapsilla. Kuten ihottumankin yhteydessä, ilmoita lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viramune-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viramune sisältää

- Vaikuttava aine on nevirapiini. Yksi tabletti sisältää 200 mg nevirapiinia.
- Muut aineet ovat:
 - mikrokiteinen selluloosa,
 - laktoosi (monohydraattina),
 - povidoni K25,
 - natriumtärkkelysglykolaatti,
 - kolloidinen piidioksidi ja
 - magnesiumstearaatti

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on koodi ”54 193”. Numerot ”54” ja ”193” on erotettu toisistaan jakourteella. Toisella puolella on yhtiön logo. Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

Viramune-tabletteja on saatavana 14, 60 tai 120 tabletin läpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Viramune-valmistetta on saatavana myös oraalisuspensionana.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

tai

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulou
194 00 Koropi
Kreikka

tai

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensio nevirapiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta
3. Miten Viramune-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viramune-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään

Viramune kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Lääkkeesi vaikuttava aine on nimeltään nevirapiini. Nevirapiini kuuluu HIV lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidi-rakenteiset käänteiskopioijaentsyymienestäjät (NNRTI:t).

Käänteiskopioijaentsyymi on entsyymi, jota HI-virus tarvitsee voidakseen jakautua. Nevirapiini estää käänteiskopioijaentsyymiä toimimasta. Estämällä sen toimintaa Viramune auttaa hillitsemään HIV-1 –infektiota.

Viramune on tarkoitettu kaikenikäisten HIV-1 infektoituneiden aikuisten, nuorten ja lasten hoitoon. Sinun pitää ottaa Viramune-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Huomioi, että jos Viramune on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa oleva tieto on osoitettu lapsellesi (lue tässä tapauksessa “sinä” sijasta “lapsesi”).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta

Älä ota Viramune-valmistetta

- jos olet allerginen nevirapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet ottanut Viramune-valmistetta aikaisemmin ja joutunut keskeyttämään hoidon, koska sinulle tuli:
 - vaikea ihottuma
 - ihottuma, johon liittyi muita oireita, esim.:
 - kuume
 - rakkulat
 - suun haavat
 - silmätulehdus

- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- yleinen sairauden tunne
- vatsakipu
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos olet aikaisemmin joutunut keskeyttämään Viramune-hoidon, koska maksasi toiminnassa on ollut muutoksia
- jos käytät mäkikuisma-rohdosta (*Hypericum perforatum*) sisältäviä lääkkeitä. Tämä rohdos saattaa estää Viramune-valmisteen vaikutuksen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viramune-valmistetta. Viramune-hoidon ensimmäisten 18 viikon aikana on erittäin tärkeää, että sinä ja lääkäri tarkkailette merkkejä maksa- tai ihoreaktioista. Nämä saattavat muuttua vaikeiksi ja jopa hengenvaarallisiksi. Näiden reaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos sinulle tulee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyyttä (allerginen reaktio, joka voi esiintyä ihottumana), johon liittyy muita haittavaikutuksia kuten

- kuume,
- rakkulat,
- suun haavat,
- silmätulehdus,
- kasvojen turvotus,
- yleinen turvotus,
- hengenahdistus,
- lihas- tai nivelkipu,
- yleinen sairauden tunne,
- tai vatsakipu

SINUN PITÄÄ KESKEYTTÄÄ VIRAMUNE-VALMISTEEN KÄYTTÖ JA OTTAA YHTEYTTÄ lääkäriin VÄLITTÖMÄSTI, koska nämä oireet saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos sinulla on milloin tahansa lieviäkin ihottumaoireita, joihin ei liity muita oireita, ilmoita välittömästi lääkärille, joka neuvoo pitääkö sinun lopettaa Viramune-valmisteen käyttö.

Jos sinulle tulee oireita, jotka viittaavat maksavaurioon, kuten

- ruokahaluttomuus,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ihon keltaisuus,
- vatsakipu

sinun pitää keskeyttää Viramune-valmisteen käyttö ja ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos sinulle kehittyy vakava maksa-, iho- tai yliherkkyysoireet Viramune-valmisteen käytön aikana, ÄLÄ KOSKAAN OTA VIRAMUNE-VALMISTETTA uudelleen neuvottelematta siitä lääkärin kanssa.

Sinun pitää ottaa Viramune-annos niin kuin lääkäri on määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisten 14 päivän aikana (ks. lisätietoja kohdasta ”Miten Viramune-valmistetta otetaan”).

Seuraavilla potilailla on suurentunut riski saada maksaongelmia:

- naiset
- potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti
- potilaat, joilla on epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa
- aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden CD4-solujen määrä on korkeampi Viramune-hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³).
- aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 viruskuorma ja korkeampi CD4-solujen määrä Viramune-hoitoa aloitettaessa (naiset yli 250 solua/mm³, miehet yli 400 solua/mm³)

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio (AIDSin seurannaistauti), voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä kehon rasvakudoksen muutoksia. Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat tällaisia muutoksia (ks. kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luusairaus (luukudoksen kuolema luun venekierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä kuten antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunijärjestelmän heikkous ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ilmoita lääkärille, jos otat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, koska hänen pitää kenties tarkistaa veresi valkosoluarvot.

Älä ota Viramune-valmistetta altistuttuasi HIV:lle ellei lääkäri ole todennut sinulla HIV:tä ja neuvonut sinua tekemään niin. Viramune ei paranna HIV-infektiota. Näin ollen saatat edelleen saada siihen liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Sen vuoksi sinun pitää pysyä säännöllisesti yhteydessä lääkäriin. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Viramune-valmisteeseen liittyvää ihottumaa ei pidä hoitaa prednisonilla.

Jos käytät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita (esim. ”e-pillereitä”) tai muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Viramune-hoidon aikana, sinun tulee käyttää lisäksi suojaavaa ehkäisykeinoja (esim. kondomeja) estääksesi raskaaksi tulemisen tai HIV:n tarttumisen muihin.

Jos saat vaihdevuosien jälkeistä hormonihoitoa, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos parhaillaan käytät tai sinulle on määrätty rifampisiinia tuberkuloosin hoitoon, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen käyttöä Viramune-valmisteen kanssa.

Lapset ja nuoret

Viramune-oraalisuspensiota voivat käyttää kaikenikäiset lapset. Seuraa aina huolellisesti lapsesi lääkärin antamia ohjeita. Viramune-valmistetta on saatavana myös tabletteina. Viramune-tabletteja voivat käyttää:

- 16-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset
- alle 16-vuotiaat lapset, jotka:
 - painavat vähintään 50 kg
 - tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 neliometriä.

Muut lääkevalmisteet ja Viramune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille kaikista käyttämästäsi lääkkeistä ennen kuin aloitat Viramune-valmisteen käytön. Lääkäri saattaa joutua seuraamaan muiden käyttämiesi lääkkeiden tehon säilymistä ja mahdollisesti säätämään niiden annostusta. Sinun pitää huolellisesti lukea kaikkien niiden muiden HIV-lääkkeiden pakkausselosteet, joita käytät Viramune-valmisteen kanssa.

Erityisen tärkeää on, että kerrot lääkärille jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, lääke masennuksen hoitoon)
- rifampisiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- rifabutiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- makrolidit, esim. klaritromysiini (lääke bakteeri-infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- metadoni (lääke opiaattiriippuvuuden hoitoon)
- varfariini (lääke vähentämään veren hyytymistä)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esim. e-pilleri)
- atatsanaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- lopinaviiri/ritonaviri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- fosamprenaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- efavirensi (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- etraviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- rilpiviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- delavirdiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- tsidovudiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- bosepreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- telapreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- elvitegraviiri/kobisistaatti (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)

Lääkäri seuraa huolellisesti Viramune-valmisteen ja näiden lääkkeiden vaikutusta, jos käytät niitä samanaikaisesti.

Jos saat dialyysihoitoa, lääkäri voi harkita Viramune-valmisteen annoksen säätämistä. Tämä johtuu siitä, että Viramune voi osittain poistua verestäsi dialyysissä.

Viramune ruuan ja juoman kanssa

Viramune-valmisteen ottamiselle ruoan ja juoman kanssa ei ole rajoituksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys on lopetettava, jos käytät Viramune-valmistetta. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiivinen nainen imettää, jottei lapsi saa HIV-tartuntaa rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viramune-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä. Noudata varovaisuutta, jos ajat autoa tai käytät työkaluja tai koneita. Jos sinulla on väsymystä, vältä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai työkalujen tai koneiden käyttöä.

Viramune sisältää sakkaroosia, sorbitolia, metyyli parahydroksibentsoattia, propyyli parahydroksibentsoattia ja natriumia

Viramune-oraalisuspensio sisältää 150 mg/ml sakkaroosia. Diabeetikoiden pitää huomioida tämä. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Voi olla haitallinen hampaille.

Viramune-oraalisuspensio sisältää 162 mg/ml sorbitolia. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkäriillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi).

Viramune-oraalisuspensio sisältää metyyli parahydroksibentsoattia ja propyyli parahydroksibentsoattia. Nämä aineet voivat aiheuttaa allergisia reaktioita ajan myötä.

Viramune-oraalisuspensio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viramune-valmistetta otetaan

Älä käytä Viramune-valmistetta yksinään. Sinun pitää ottaa se vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeen kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos on sama kaikille aikuisille (20 ml).

Lapsesi lääkäri laskee tavanomaisen annoksen lapsellesi. Annos perustuu lapsesi ikään ja kehon painoon tai kehon pinta-alaan. Varmista, että lääkäri kertoo selkeästi, mikä on oikea annos lapsellesi.

Aikuiset

Aikuisten annos on 20 ml (200 mg) kerran vuorokaudessa hoidon ensimmäisten 14 vuorokauden ajan (”aloitusjakso”). 14 päivän jälkeen tavanomainen annos on 20 ml (200 mg) kahdesti vuorokaudessa.

On erittäin tärkeää, että otat ainoastaan 20 ml Viramune-valmistetta vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan (”aloitusjakso”). Jos sinulle tulee ihottumaa tämän jakson aikana, älä nosta annosta, vaan ota yhteys lääkäriin.

Viramune-valmistetta on saatavana myös 200 mg tablettina aikuisille (16-vuotiaille ja sitä vanhemmille).

Lapset

Lasten annos on 4 mg/painokilo tai kehon pinta-ala kohti 150 mg/m² kerran vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan (”aloitusjakso”). Sen jälkeen lapsesi siirtyy ottamaan lääkettä 2 kertaa vuorokaudessa ja lapsesi lääkäri päättää oikeasta annoksesta perustuen joko lapsesi painoon tai kehon pinta-alaan.

On erittäin tärkeää, että lapsesi ottaa Viramune-valmistetta ainoastaan kerran vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan ("aloitusjakso"). Jos lapsellesi tulee ihottumaa tämän jakson aikana, älä nosta annosta, vaan ota yhteys lapsesi lääkäriin.

Viramune-valmistetta on saatavana 200 mg tabletteina vanhemmille lapsille, erityisesti niille, jotka painavat vähintään 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 m². Lapsesi lääkäriltä saat tarkat ohjeet oikeasta annostuksesta lapsellesi. Lapsesi lääkäri myös seuraa säännöllisesti lapsesi painoa tai kehon pinta-alaa oikean annoksen varmistamiseksi. Jos olet epävarma, varmista oikea annostus lapsesi lääkäriltä tai apteekista.

Mittaa tarkka annos käyttäen mukana olevaa mittaruiskua ja adapteria seuraavasti:

1. Ravista pulloa kevyesti.
2. Avaa pullo.
3. Aseta muovinen adapteri avatun pullon kaulaan ensin painamalla ja sitten kiertämällä sitä. Varmista, että adapteri on tiiviisti paikallaan.
4. Kiinnitä ruisku adapteriin. Varmista, että ruisku on liitetty tiukasti kiinni.
 1. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä kevyesti tarvittava määrä Viramune-oraalisuspensiota ruiskuun.
 2. Kerrallaan ruiskuun vedettävä enimmäismäärä on 5 ml. Jos tarvitset suuremman annoksen, toista edellä mainitut toimenpiteet 4 -5.

Pullo voidaan sulkea muovisen sovituskappaleen kannella.

Jos olet aikuinen ja käytät jotakin muuta mittavälinettä (esim. mittamukia tai lusikkaa), varmista, että koko annos tulee käytetyksi, koska Viramune-valmistetta voi jäädä jäljelle mittamukiin tai lusikkaan.

14 päivän "aloitusjakson" on todettu vähentävän ihottumariskiä.

Koska Viramune pitää aina ottaa yhdessä muiden antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden kanssa, sinun pitää noudattaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ohjeita tarkasti. Nämä ohjeet ovat kyseisten lääkkeiden pakkausselosteissa.

Sinun pitää jatkaa Viramune-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Kuten yllä mainitussa kohdassa *'Varoitukset ja varotoimet'* on selitetty, lääkäri seuraa maksasi toimintaa verikokeiden avulla ja haittavaikutusten kuten ihottuman ilmenemistä. Tulosten perusteella lääkäri voi keskeyttää tai lopettaa Viramune-hoidon. Lääkäri voi sen jälkeen määrätä sinut aloittamaan Viramune-hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Viramune-oraalisuspensio on nestemäisessä suspensiomuodossa ja tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi. Ravista pulloa hyvin ennen kuin otat lääkettä.

Jos otat enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää Viramune-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt ja tässä pakkausselosteessa on mainittu. Toistaiseksi on vähän tietoa Viramune-valmisteen yliannostuksesta. Jos olet ottanut enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Viramune-valmistetta

Älä jätä väliin yhtään annosta. Jos huomaat unohtaneesi annoksen 8 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, ota unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos on unohtunut yli 8 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Viramune-valmisteen oton

Kaikkien annosten ottaminen suositeltuna aikoina:

- lisää huomattavasti antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa

- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu vastustuskykyiseksi antiretroviraalisille lääkkeille.

On tärkeää, että jatkat Viramune-valmisteen ottamista oikein, kuten yllä on kuvattu, ellei lääkäri ole neuvonut sinua lopettamaan hoitoa.

Jos lopetat Viramune-valmisteen käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, lääkäri kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudestaan 14 päivän aloitusjaksolla (ks. edellä), minkä jälkeen vasta voidaan palata annosteluun kahdesti vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten edellä kohdassa *'Varoitukset ja varotoimet'* on mainittu, Viramune-valmisteen tärkeimmät haittavaikutukset ovat vaikeat ja hengenvaaralliset ihoreaktiot ja vaikeat maksavauriot. Nämä reaktiot ilmaantuvat pääasiassa Viramune-hoidon 18 ensimmäisen viikon aikana. Sen takia tämä on tärkeä ajanjakso, jonka aikana lääkäri seuraa vointiasi tarkasti.

Jos sinulle tulee milloin tahansa mitä tahansa ihottumaa ilmoita siitä välittömästi lääkärille.

Kun ihottuma ilmenee, se on tavallisesti vähäistä tai kohtalaista. Kuitenkin joillakin potilaista ihottuma, joka ilmenee rakkuloina, voi olla vaikea tai hengenvaarallinen (Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) ja kuolemantapauksia on todettu. Useimmat vaikeat ihottumatapaukset sekä lievät/kohtalaiset ihottumatapaukset ilmenevät hoidon ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Jos ihottuma ilmaantuu ja sinulla on lisäksi pahoinvointia, sinun pitää lopettaa lääkitys ja käydä lääkärilläsi välittömästi. Kiinnitä erityisesti huomiota kaikentyypiseen ihottumaan, jota lapsellesi tulee. Vaikka ihottuma vaikuttaisikin normaalilta (esim. vaippaihottumalta), se saattaa kuitenkin olla Viramune-valmisteen aiheuttamaa ihottumaa. Jos olet epävarma, kysy asiasta lapsesi lääkäriltä.

Yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) voi esiintyä. Reaktiot voivat ilmaantua anafylaksiana (vakava allerginen reaktio), johon liittyy seuraavia oireita:

- ihottuma
- kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- anafylaktinen shokki

Yliherkkyysoireet voivat myös esiintyä ihottumana, johon liittyy muita haittavaikutuksia, kuten:

- kuume
- rakkulat iholla
- suun haavat
- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- yleinen sairauden tunne

- vaikeat maksa- tai munuaisongelmat (maksan tai munuaisten vajaatoiminta).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on ihottumaa samaan aikaan kuin muita yliherkkyyteen (allergiaan) liittyviä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset saattavat olla hengenvaarallisia.

Viramune-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Näihin kuuluu joitakin maksatulehdustapauksia (hepatiitti), jotka voivat olla nopeasti eteneviä ja voimakkaita (fulminantti hepatiitti), ja maksan vajaatoiminta, jotka molemmat voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joku seuraavista maksavaurion oireista:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihon keltaisuus
- vatsakipu.

Viramune-valmistetta käyttäneet potilaat ovat saaneet alla lueteltuja haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (saattaa koskea yli 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- löysät ulosteet (ripuli)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- väsymys (uupumus)
- kuume
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)
- ihon keltaisuus
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteiden kertyminen ihon alle (angioedeema)
- nivelkipu
- lihaskivut
- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1000:sta):

- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)

Kun Viramune-valmistetta on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on myös raportoitu:

- punasolujen tai verihitaleiden väheneminen
- haimatulehdus

- ihon tuntoherkkyyden väheneminen tai häiriöt.

Nämä tapaukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun Viramune-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä tapahtumat aiheutuisivat Viramune-hoidosta.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Valkosolujen vähenemistä (granulosytopeniaa) saattaa esiintyä, mikä on yleisempää lapsilla. Nevirapiinihoitoon mahdollisesti liittyvä punasolujen väheneminen (anemia) on myös yleisempää lapsilla. Kuten ihottumankin yhteydessä, ilmoita lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viramune-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Viramune-oraalisuspensio pitää käyttää 6 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viramune sisältää

- Vaikuttava aine on nevirapiini. Yksi 5 ml annos sisältää 50 mg vaikuttavaa ainetta nevirapiinia (hemihydraattina).
- Muut aineet ovat:
 - karbomeeri,
 - metyyli parahydroksibentsoaatti,
 - propyyli parahydroksibentsoaatti,
 - sorbitoli,
 - sakkaroosi,
 - polysorbaatti 80,
 - natriumhydroksidi ja
 - vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viramune-oraalisuspensio on valkoinen tai melkein valkoinen tasakoosteinen suspensio. Viramune-oraalisuspensiota on saatavana muovipulloissa, joissa kussakin 240 ml suspensiota. Mukana on muovinen ruisku oikean annoksen mittaamiseen.

Viramune-valmistetta on saatavana myös 200 mg tabletteina vanhemmille lapsille ja aikuisille.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

tai

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viramune 100 mg depottabletit

nevirapiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta
3. Miten Viramune-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viramune-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään

Viramune kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Lääkkeesi vaikuttava aine on nimeltään nevirapiini. Nevirapiini kuuluu HIV lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidi-rakenteiset käänteiskopioijaentsyymistäjät (NNRTI:t).

Käänteiskopioijaentsyymi on entsyymi, jota HI-virus tarvitsee voidakseen jakautua. Nevirapiini estää käänteiskopioijaentsyymiä toimimasta. Estämällä sen toimintaa Viramune auttaa hillitsemään HIV-1 –infektiota.

Viramune on tarkoitettu HIV-1 infektoituneiden nuorten ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja. Sinun pitää ottaa Viramune-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Voit ottaa Viramune-depottabletteja ainoastaan sen jälkeen kun olet käyttänyt kahden viikon ajan Viramune-valmisteen toista lääkemuotoa (välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota), paitsi jos käytät jo Viramune-valmistetta ja siirryt nyt depottabletteihin.

Jos Viramune on määrätty lapsellesi, huomioi, että kaikki tässä pakkausselosteessa oleva tieto on osoitettu lapsellesi (lue tässä tapauksessa “sinä” sijasta “lapsesi”).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta

Älä ota Viramune-valmistetta

- jos olet allerginen nevirapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet ottanut Viramune-valmistetta aikaisemmin ja joutunut keskeyttämään hoidon, koska sinulle tuli:
 - vaikea ihottuma
 - ihottuma, johon liittyi muita oireita, esim.:

- kuume
- rakkulat
- suun haavat
- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- yleinen sairauden tunne
- vatsakipu
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos olet aikaisemmin joutunut keskeyttämään Viramune-hoidon, koska maksasi toiminnassa on ollut muutoksia
- jos käytät mäkituikkurohdosta (*Hypericum perforatum*) sisältäviä lääkkeitä. Tämä rohdos saattaa estää Viramune-valmisteen vaikutuksen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viramune-valmistetta. Viramune-hoidon ensimmäisten 18 viikon aikana on erittäin tärkeää, että sinä ja lääkäri tarkkailette merkkejä maksa- tai ihoreaktioista. Nämä saattavat muuttua vaikeiksi ja jopa hengenvaarallisiksi. Näiden reaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos sinulle tulee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyyttä (allerginen reaktio, joka voi esiintyä ihottumana), johon liittyy muita haittavaikutuksia kuten

- kuume,
- rakkulat,
- suun haavat,
- silmätulehdus,
- kasvojen turvotus,
- yleinen turvotus,
- hengenahdistus,
- lihas- tai nivelkipu,
- yleinen sairauden tunne,
- tai vatsakipu

SINUN PITÄÄ KESKEYTTÄÄ VIRAMUNE-VALMISTEEN KÄYTTÖ JA OTTAA YHTEYTTÄ lääkäriin VÄLITTÖMÄSTI, koska nämä oireet saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos sinulla on milloin tahansa lieviäkin ihottumaoireita, joihin ei liity muita oireita, ilmoita välittömästi lääkärille, joka neuvoo pitääkö sinun lopettaa Viramune-valmisteen käyttö.

Jos sinulle tulee oireita, jotka viittaavat maksavaurioon, kuten

- ruokahaluttomuus,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ihon keltaisuus,
- vatsakipu

sinun pitää keskeyttää Viramune-valmisteen käyttö ja ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos sinulle kehittyy vakava maksa-, iho- tai yliherkkyysoireet Viramune-valmisteen käytön aikana, ÄLÄ KOSKAAN OTA VIRAMUNE-VALMISTETTA uudelleen neuvottelematta siitä lääkärin kanssa.

Sinun pitää ottaa Viramune-annos niin kuin lääkäri on määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisten 14 päivän aikana (ks. lisätietoja kohdasta ”Miten Viramune-valmistetta otetaan”).

Seuraavilla potilailla on suurentunut riski saada maksaongelmia:

- naiset
- potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti
- potilaat, joilla on epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa
- aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden CD4-solujen määrä on korkeampi Viramune-hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³)
- aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 viruskuorma ja korkeampi CD4-solujen määrä Viramune-hoitoa aloitettaessa (naiset yli 250 solua/mm³, miehet yli 400 solua/mm³)

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio (AIDSin seurannaistauti), voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä kehon rasvakudoksen muutoksia. Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat tällaisia muutoksia (ks. kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luusairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä kuten antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunijärjestelmän heikkous ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ilmoita lääkärille, jos otat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, koska hänen pitää kenties tarkistaa veresi valkosoluarvot.

Älä ota Viramune-valmistetta altistuttuasi HIV:lle ellei lääkäri ole todennut sinulla HIV:tä ja neuvonut sinua tekemään niin. Viramune ei paranna HIV-infektiota. Näin ollen saatat edelleen saada siihen liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Sen vuoksi sinun pitää pysyä säännöllisesti yhteydessä lääkäriin. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Viramune-valmisteseen liittyvää ihottumaa ei pidä hoitaa prednisonilla.

Jos käytät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita (esim. ”e-pillereitä”) tai muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Viramune-hoidon aikana, sinun tulee käyttää lisäksi suojaavaa ehkäisykeinoa (esim. kondomeja) estääksesi raskaaksi tulemisen tai HIV:n tarttumisen muihin. Jos saat vaihdevuosien jälkeistä hormonihoitoa, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos parhaillaan käytät tai sinulle on määrätty rifampisiinia tuberkuloosin hoitoon, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen käyttöä Viramune-valmisteen kanssa.

Viramune-depottabletteja tai tablettien osia voi toisinaan kulkeutua ulosteisiin ja näkyä niissä. Ne saattavat näyttää kokonaisilta tableteilta. Tämän ei kuitenkaan ole osoitettu vaikuttavan nevirapiinin tehoon. Kerro lääkärille, jos löydät tablettien paloja ulosteistasi.

Lapset ja nuoret

Viramune 100 mg depottabletteja voidaan käyttää vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon. Noudata aina täsmällisesti lapsesi lääkärin antamia ohjeita.

Pienemmille lapsille on saatavana nestemäinen oraalisuspensio, jota voidaan käyttää syntymästä lähtien.

Muut lääkevalmisteet ja Viramune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä ennen kuin aloitat Viramune-valmisteen käytön. Lääkäri saattaa joutua seuraamaan muiden käyttämiesi lääkkeiden tehon säilymistä ja mahdollisesti säätämään niiden annostusta. Sinun pitää huolellisesti lukea kaikkien niiden muiden HIV-lääkkeiden pakkausselosteet, joita käytät Viramune-valmisteen kanssa.

Erityisen tärkeää on, että kerrot lääkärille jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, lääke masennuksen hoitoon)
- rifampisiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- rifabutiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- makrolidit, esim. klaritromysiini (lääke bakteeri-infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- metadoni (lääke opiaattiriippuvuuden hoitoon)
- varfariini (lääke vähentämään veren hyytymistä)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esim. e-pilleri)
- atatsanaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- lopinaviiri/ritonaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- fosamprenaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- efavirentsi (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- etraviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- rilpiviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- delavirdiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- tsidovudiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- bosepreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- telapreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- elvitegraviiri/kobisistaatti (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)

Lääkäri seuraa huolellisesti Viramune-valmisteen ja näiden lääkkeiden vaikutusta, jos käytät niitä samanaikaisesti.

Viramune ruuan ja juoman kanssa

Viramune-valmisteen ottamiselle ruoan ja juoman kanssa ei ole rajoituksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys on lopetettava, jos käytät Viramune-valmistetta. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiivinen nainen imettää, jottei lapsi saa HIV-tartuntaa rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viramune-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä. Noudata varovaisuutta, jos ajat autoa tai käytät työkaluja tai koneita. Jos sinulla on väsymystä, vältä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai työkalujen tai koneiden käyttöä.

Viramune sisältää laktoosia

Viramune-depottabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria).

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Viramune-valmistetta otetaan

Älä käytä Viramune-valmistetta yksinään. Sinun pitää ottaa se vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeen kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus:

Aikuiset

Viramune 100 mg depottabletteja ei ole tarkoitettu aikuisten hoitoon. Aikuisten on sen sijaan käytettävä Viramune 400 mg depottabletteja hoidon aloitusjakson jälkeen.

Lapset

Viramune-depottabletteja saa käyttää vain vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon. Tätä nuorempien lasten hoitoon on saatavilla oraalisuspensio, jota voi käyttää syntymästä alkaen.

Lapsesi annoksen määrittää lapsen lääkäri. Laskelmissa otetaan huomioon lapsen ikä ja paino tai kehon pinta-ala. Varmista, että lapsesi lääkäri kertoo selkeästi millainen annos sinun pitää antaa lapsellesi.

Lasten annos on painon mukaan 4 mg/kg tai kehon pinta-alan mukaan 150 mg/m² Viramune-oraalisuspensiota kerran vuorokaudessa ensimmäisten 14 hoitovuorokauden ajan (hoidon aloitusjakso). Tämän jälkeen lapsi saa Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa, ja lapsen lääkäri määrittää sopivan annoksen ja depottabletin vahvuuden joko lapsen painon tai kehon pinta-alan perusteella.

On erittäin tärkeää, että lapsesi ottaa Viramune-oraalisuspensiota ainoastaan kerran vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan ("aloitusjakso"). Jos lapsellesi kehittyy ihottumaa tämän jakson aikana, älä aloita Viramune-depottablettien käyttöä, vaan ota yhteys lapsesi lääkäriin.

Lapsesi lääkäri tarkistaa säännöllisin väliajoin annoksen sopivuuden lapsen iän, painon tai kehon pinta-alan perusteella. Jos olet epävarma asiasta, käänny lapsesi lääkärin puoleen.

14 päivän "aloitusjakson" on todettu vähentävän ihottumariskiä.

Potilaat, jotka käyttävät jo välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota, voivat siirtyä käyttämään depottabletteja ilman hoidon aloitusjaksoa.

Koska Viramune pitää aina ottaa yhdessä muiden antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden kanssa, sinun pitää noudattaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ohjeita tarkasti. Nämä ohjeet ovat kyseisten lääkkeiden pakkausselosteissa.

Viramune-valmistetta on myös saatavilla 400 mg depottabletteina, joita käytetään kerran vuorokaudessa hoidon aloitusjakson jälkeen lapsille riippuen iästä ja kehon painosta (kehon pinta-alasta). Lapsesi lääkäri kertoo, mikä on oikea annos lapsellesi.

Sinun pitää jatkaa Viramune-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Kuten yllä mainitussa kohdassa '*Varoitukset ja varotoimet*' on selitetty, lääkäri seuraa maksasi toimintaa verikokeiden avulla ja haittavaikutusten kuten ihottuman ilmenemistä. Tulosten perusteella lääkäri voi keskeyttää tai lopettaa Viramune-hoitosi. Lääkäri voi sen jälkeen määrätä sinut aloittamaan Viramune-hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Jos sinulla on minkä tahansa asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, käytä vain Viramune 200 mg tabletteja tai Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensiota.

Ota Viramune-depottabletit vain suun kautta. Älä pureskele depottabletteja. Voit ottaa Viramune-valmisteen ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää Viramune-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt ja tässä pakkausselosteessa on mainittu. Toistaiseksi on vähän tietoa Viramune-valmisteen yliannostuksesta. Jos olet ottanut enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Viramune-valmistetta

Älä jätä väliin yhtään annosta. Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, ota unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos on unohtunut yli 12 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Viramune-valmisteen oton

Kaikkien annosten ottaminen suositeltuna aikoina:

- lisää huomattavasti antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa
- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu vastustuskykyiseksi antiretroviraalisille lääkkeille.

On tärkeää, että jatkat Viramune-valmisteen ottamista oikein, kuten yllä on kuvattu, ellei lääkäri ole neuvonut sinua lopettamaan hoitoa.

Jos lopetat Viramune-valmisteen käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, lääkäri kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudestaan 14 päivän aloitusjaksolla (ks. edellä) Viramune-oraalisuspensiolla, minkä jälkeen hoitoa jatketaan Viramune-depottableteilla kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten edellä kohdassa *'Varoitukset ja varotoimet'* on mainittu, Viramune-valmisteen tärkeimmät haittavaikutukset ovat vaikeat ja hengenvaaralliset ihoreaktiot ja vaikeat maksavauriot. Nämä reaktiot ilmaantuvat pääasiassa Viramune-hoidon 18 ensimmäisen viikon aikana. Sen takia tämä on tärkeä ajanjakso, jonka aikana lääkäri seuraa vointiasi tarkasti.

Jos sinulle tulee milloin tahansa mitä tahansa ihottumaa, ilmoita siitä välittömästi lääkärille.

Kun ihottuma ilmenee, se on tavallisesti vähäistä tai kohtalaista. Kuitenkin joillakin potilaista ihottuma, joka ilmenee rakkuloina, voi olla vaikea tai hengenvaarallinen (Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) ja kuolemantapauksia on todettu. Useimmat vaikeat ihottumatapaukset sekä lievät/kohtalaiset ihottumatapaukset ilmenevät hoidon ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Jos ihottuma ilmaantuu ja sinulla on lisäksi pahoinvointia, sinun pitää lopettaa lääkitys ja käydä lääkärilläsi välittömästi.

Yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) voi esiintyä. Reaktiot voivat ilmentyä anafylaksiana (vakava allerginen reaktio), johon liittyy seuraavia oireita:

- ihottuma
- kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- anafylaktinen shokki

Yliherkkyysoireet voivat myös esiintyä ihottumana, johon liittyy muita haittavaikutuksia, kuten:

- kuume
- rakkulat iholla
- suun haavat
- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- yleinen sairauden tunne
- vaikeat maksa- tai munuaisongelmat (maksan tai munuaisten vajaatoiminta).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on ihottumaa samaan aikaan kuin muita yliherkkyyteen (allergiaan) liittyviä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset saattavat olla hengenvaarallisia.

Viramune-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Näihin kuuluu joitakin maksatulehdustapauksia (hepatiitti), jotka voivat olla nopeasti eteneviä ja voimakkaita (fulminantti hepatiitti), ja maksan vajaatoiminta, jotka molemmat voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joku seuraavista maksavaurion oireista:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihon keltaisuus
- vatsakipu

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt 200 mg Viramune-tabletteja käyttäneillä potilailla 14 päivän aloitusjakson aikana:

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma
- kuume
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi
- löysät ulosteet (ripuli)
- väsymys

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- lääkkeen aiheuttama reaktio, jossa mukana koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)
- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- ihon keltaisuus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteen kertyminen ihon alle (angioedeema)
- oksentelu
- lihaskivut
- nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1000:sta):

- maksatulehdus (hepatiitti)
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona:

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi
- maksatulehdus (hepatiitti)
- väsymys
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
- kuume
- oksentelu
- löysät ulosteet (ripuli)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- lääkkeen aiheuttama reaktio, jossa mukana koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)
- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- ihon keltaisuus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteiden kertyminen ihon alle (angioedeema)
- lihaskivut
- nivelkipu
- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Kun Viramune-valmistetta on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on myös raportoitu:

- punasolujen tai verihiutaleiden väheneminen
- haimatulehdus
- ihon tuntoherkkyyden väheneminen tai häiriöt.

Nämä tapaukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun Viramune-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä tapahtumat aiheutuisivat Viramune-hoidosta.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Valkosolujen vähenemistä (granulosytopeniaa) saattaa esiintyä, mikä on yleisempää lapsilla. Nevirapiinihoitoon mahdollisesti liittyvä punasolujen väheneminen (anemia) on myös yleisempää lapsilla. Kuten ihottumankin yhteydessä, ilmoita lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viramune-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Viramune pitää käyttää 2 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viramune sisältää

- Vaikuttava aine on nevirapiini. Yksi depottabletti sisältää 100 mg nevirapiinia.
- Muut aineet ovat laktoosi (monohydraattina), hypromelloosi, keltainen rautaoksidi ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viramune 100 mg depottabletit ovat keltaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia. Depottabletin halkaisija on noin 9 mm, ja siinä on toisella puolella merkintä V01 ja toisella puolella yrityksen logo. Viramune 100 mg depottabletteja on saatavana 90 tabletin purkeissa.

Viramune-valmistetta on saatavana myös oraalisuspensiona, tabletteina ja vahvuudeltaan suurempina depottabletteina.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

tai

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viramune 400 mg depottabletit nevirapiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta
3. Miten Viramune-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viramune-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viramune on ja mihin sitä käytetään

Viramune kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Lääkkeesi vaikuttava aine on nimeltään nevirapiini. Nevirapiini kuuluu HIV lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidi-rakenteiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät (NNRTI:t).

Käänteiskopioijaentsyymi on entsyymi, jota HI-virus tarvitsee voidakseen jakautua. Nevirapiini estää käänteiskopioijaentsyymiä toimimasta. Estämällä sen toimintaa Viramune auttaa hillitsemään HIV-1 –infektiota.

Viramune on tarkoitettu HIV-1 infektoituneiden aikuisten, nuorten ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja. Sinun pitää ottaa Viramune-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Voit ottaa Viramune-depottabletteja ainoastaan sen jälkeen kun olet käyttänyt kahden viikon ajan Viramune-valmisteen toista lääkemuotoa (välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota), paitsi jos käytät jo Viramune-valmistetta ja siirryt nyt depottabletteihin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viramune-valmistetta

Älä ota Viramune-valmistetta

- jos olet allerginen nevirapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet ottanut Viramune-valmistetta aikaisemmin ja joutunut keskeyttämään hoidon, koska sinulle tuli:
 - vaikea ihottuma
 - ihottuma, johon liittyi muita oireita, esim.:
 - kuume
 - rakkulat
 - suun haavat
 - silmätulehdus

- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- yleinen sairauden tunne
- vatsakipu
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos olet aikaisemmin joutunut keskeyttämään Viramune-hoidon, koska maksasi toiminnassa on ollut muutoksia
- jos käytät mäkikuisma-rohdosta (*Hypericum perforatum*) sisältäviä lääkkeitä. Tämä rohdos saattaa estää Viramune-valmisteen vaikutuksen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viramune-valmistetta. Viramune-hoidon ensimmäisten 18 viikon aikana on erittäin tärkeää, että sinä ja lääkäri tarkkailette merkkejä maksa- tai ihoreaktioista. Nämä saattavat muuttua vaikeiksi ja jopa hengenvaarallisiksi. Näiden reaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos sinulle tulee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyyttä (allerginen reaktio, joka voi esiintyä ihottumana), johon liittyy muita haittavaikutuksia kuten

- kuume,
- rakkulat,
- suun haavat,
- silmätulehdus,
- kasvojen turvotus,
- yleinen turvotus,
- hengenahdistus,
- lihas- tai nivelkipu,
- yleinen sairauden tunne,
- tai vatsakipu

SINUN PITÄÄ KESKEYTTÄÄ VIRAMUNE-VALMISTEEN KÄYTTÖ JA OTTAA YHTEYTTÄ lääkäriin VÄLITTÖMÄSTI, koska nämä oireet saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos sinulla on milloin tahansa lieviäkin ihottumaoireita, joihin ei liity muita oireita, ilmoita välittömästi lääkärille, joka neuvoo pitääkö sinun lopettaa Viramune-valmisteen käyttö.

Jos sinulle tulee oireita, jotka viittaavat maksavaurioon, kuten

- ruokahaluttomuus,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ihon keltaisuus,
- vatsakipu

sinun pitää keskeyttää Viramune-valmisteen käyttö ja ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos sinulle kehittyy vakava maksa-, iho- tai yliherkkyysoireet Viramune-valmisteen käytön aikana, ÄLÄ KOSKAAN OTA VIRAMUNE-VALMISTETTA uudelleen neuvottelematta siitä lääkärin kanssa.

Sinun pitää ottaa Viramune-annos niin kuin lääkäri on määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisten 14 päivän aikana (ks. lisätietoja kohdasta ”Miten Viramune-valmistetta otetaan”).

Seuraavilla potilailla on suurentunut riski saada maksaongelmia:

- naiset
- potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti

- potilaat, joilla on epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa
- aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden CD4-solujen määrä on korkeampi Viramune-hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³)
- aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 viruskuorma ja korkeampi CD4-solujen määrä Viramune-hoitoa aloitettaessa (naiset yli 250 solua/mm³, miehet yli 400 solua/mm³)

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio (AIDSin seurannaistauti), voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä kehon rasvakudoksen muutoksia. Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat tällaisia muutoksia (ks. kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luusairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä kuten antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunijärjestelmän heikkous ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, säryt ja kivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ilmoita lääkärille, jos otat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, koska hänen pitää kenties tarkistaa veresi valkosoluarvot.

Älä ota Viramune-valmistetta altistuttuasi HIV:lle ellei lääkäri ole todennut sinulla HIV:tä ja neuvonut sinua tekemään niin. Viramune ei paranna HIV-infektiota. Näin ollen saatat edelleen saada siihen liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Sen vuoksi sinun pitää pysyä säännöllisesti yhteydessä lääkäriin. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Viramune-valmisteseen liittyvää ihottumaa ei pidä hoitaa prednisonilla.

Jos käytät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita (esim. ”e-pillereitä”) tai muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Viramune-hoidon aikana, sinun tulee käyttää lisäksi suojaavaa ehkäisykeinoa (esim. kondomeja) estääksesi raskaaksi tulemisen tai HIV:n tarttumisen muihin.

Jos saat vaihdevuosisien jälkeistä hormonihoitoa, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos parhaillaan käytät tai sinulle on määrätty rifampisiinia tuberkuloosin hoitoon, ota yhteyttä lääkäriin ennen tämän lääkkeen käyttöä Viramune-valmisteen kanssa.

Viramune-depottabletteja tai tablettien osia voi toisinaan kulkeutua ulosteisiin ja näkyä niissä. Ne saattavat näyttää kokonaisilta tableteilta. Tämän ei kuitenkaan ole osoitettu vaikuttavan nevirapiinin tehoon. Kerro lääkärille, jos löydät tablettien paloja ulosteistasi.

Lapset ja nuoret

Lapsi voi ottaa Viramune 400 mg depottabletteja, jos hän

- on vähintään 8-vuotias ja painaa vähintään 43,8 kg tai
- on yli 3-vuotias mutta alle 8-vuotias ja painaa vähintään 25 kg tai
- hänen kehon pinta-ala on vähintään 1,17 m².

Pienemmille lapsille on saatavana pienempiä depottabletteja ja nestemäinen oraalisuspensio.

Muut lääkevalmisteet ja Viramune

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä ennen kuin aloitat Viramune-valmisteen käytön. Lääkäri saattaa joutua seuraamaan muiden käyttämiesi lääkkeiden tehon säilymistä ja mahdollisesti säätämään niiden annostusta. Sinun pitää huolellisesti lukea kaikkien niiden muiden HIV-lääkkeiden pakkausselosteet, joita käytät Viramune-valmisteen kanssa.

Erityisen tärkeää on, että kerrot lääkärille jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, lääke masennuksen hoitoon)
- rifampisiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- rifabutiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- makrolidit, esim. klaritromysiini (lääke bakteeri-infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- metadoni (lääke opiaattiriippuvuuden hoitoon)
- varfariini (lääke vähentämään veren hyytymistä)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esim. e-pilleri)
- atatsanaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- lopinaviiri/ritonaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- fosamprenaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- efavirentsi (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- etraviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- rilpiviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- delavirdiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- tsidovudiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- bosepreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- telapreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- elvitegraviiri/kobisistaatti (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)

Lääkäri seuraa huolellisesti Viramune-valmisteen ja näiden lääkkeiden vaikutusta, jos käytät niitä samanaikaisesti.

Viramune ruuan ja juoman kanssa

Viramune-valmisteen ottamiselle ruoan ja juoman kanssa ei ole rajoituksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys on lopetettava, jos käytät Viramune-valmistetta. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiivinen nainen imettää, jottei lapsi saa HIV-tartuntaa rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viramune-hoidon aikana voi esiintyä väsymystä. Noudata varovaisuutta, jos ajat autoa tai käytät työkaluja tai koneita. Jos sinulla on väsymystä, vältä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai työkalujen tai koneiden käyttöä.

Viramune sisältää laktoosia

Viramune-depottabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Viramune-valmistetta otetaan

Älä käytä Viramune-valmistetta yksinään. Sinun pitää ottaa se vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeen kanssa. Lääkäri suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus:

Aikuiset:

Annostus on yksi 200 mg Viramune-tabletti kerran vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan ("aloitusjakso"). Tälle aloitusjaksolle on saatavana erillinen hoidon aloituspakkaus 200 mg Viramune-tabletteja. 14 vuorokauden jälkeen tavallinen annostus on yksi 400 mg depottabletti kerran vuorokaudessa.

On erittäin tärkeää, että otat ainoastaan yhden Viramune-tabletin vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan ("aloitusjakso"). Jos sinulle tulee ihottumaa tämän jakson aikana, älä aloita Viramune-depottablettien ottoa, vaan ota yhteys lääkäriin.

14 päivän "aloitusjakson" on todettu vähentävän ihottumariskiä.

Potilaat, jotka käyttävät jo välittömästi vapautuvia tabletteja tai oraalisuspensiota, voivat siirtyä käyttämään depottabletteja ilman hoidon aloitusjaksoa.

Koska Viramune pitää aina ottaa yhdessä muiden antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden kanssa, sinun pitää noudattaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ohjeita tarkasti. Nämä ohjeet ovat kyseisten lääkkeiden pakkausselosteissa.

Viramune-valmistetta on myös saatavilla pienempinä depottabletteina (vähintään 3-vuotiaille lapsille aloitusjakson jälkeen) tai oraalisuspensionona (kaikille ikäryhmille).

Sinun pitää jatkaa Viramune-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Kuten yllä mainitussa kohdassa '*Varoitukset ja varotoimet*' on selitetty, lääkäri seuraa maksasi toimintaa verikokeiden avulla ja haittavaikutusten kuten ihottuman ilmenemistä. Tulosten perusteella lääkäri voi keskeyttää tai lopettaa Viramune-hoitosi. Lääkäri voi sen jälkeen määrätä sinut aloittamaan Viramune-hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Jos sinulla on minkä tahansa asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, käytä vain Viramune 200 mg tabletteja tai Viramune 50 mg/5 ml oraalisuspensiota.

Ota Viramune-depottabletit vain suun kautta. Älä pureskele depottabletteja. Voit ottaa Viramune-valmisteen ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää Viramune-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt ja tässä pakkausselosteessa on mainittu. Toistaiseksi on vähän tietoa Viramune-valmisteen yliannostuksesta. Jos olet ottanut enemmän Viramune-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Viramune-valmistetta

Älä jätä väliin yhtään annosta. Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, ota unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos on unohtunut yli 12 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Viramune-valmisteen oton

Kaikkien annosten ottaminen suositeltuina aikoina:

- lisää huomattavasti antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa
- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu vastustuskykyiseksi antiretroviraalisille lääkkeille.

On tärkeää, että jatkat Viramune-valmisteen ottamista oikein, kuten yllä on kuvattu, ellei lääkäri ole neuvonut sinua lopettamaan hoitoa.

Jos lopetat Viramune-valmisteen käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, lääkäri kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudestaan 14 päivän aloitusjaksolla (ks. edellä) Viramune-tableteilla, minkä jälkeen hoitoa jatketaan Viramune-depottableteilla kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten edellä kohdassa 'Varoitukset ja varotoimet' on mainittu, Viramune-valmisteen tärkeimmät haittavaikutukset ovat vaikeat ja hengenvaaralliset ihoreaktiot ja vaikeat maksavauriot. Nämä reaktiot ilmaantuvat pääasiassa Viramune-hoidon 18 ensimmäisen viikon aikana. Sen takia tämä on tärkeä ajanjakso, jonka aikana lääkäri seuraa vointiasi tarkasti.

Jos sinulle tulee milloin tahansa mitä tahansa ihottumaa, ilmoita siitä välittömästi lääkärille.

Kun ihottuma ilmenee, se on tavallisesti vähäistä tai kohtalaista. Kuitenkin joillakin potilaista ihottuma, joka ilmenee rakkuloina, voi olla vaikea tai hengenvaarallinen (Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) ja kuolemantapauksia on todettu. Useimmat vaikeat ihottumatapaukset sekä lievät/kohtalaiset ihottumatapaukset ilmenevät hoidon ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Jos ihottuma ilmaantuu ja sinulla on lisäksi pahoinvointia, sinun pitää lopettaa lääkitys ja käydä lääkärilläsi välittömästi.

Yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) voi esiintyä. Reaktiot voivat ilmaantua anafylaksiana (vakava allerginen reaktio), johon liittyy seuraavia oireita:

- ihottuma
- kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- anafylaktinen shokki

Yliherkkyyksiä voivat myös esiintyä ihottumana, johon liittyy muita haittavaikutuksia, kuten:

- kuume
- rakkulat iholla
- suun haavat
- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- yleinen sairauden tunne
- vaikeat maksa- tai munuaisongelmat (maksan tai munuaisten vajaatoiminta).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on ihottumaa samaan aikaan kuin muita yliherkkyyteen (allergiaan) liittyviä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset saattavat olla hengenvaarallisia.

Viramune-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Näihin kuuluu joitakin maksatulehdustapauksia (hepatiitti), jotka voivat olla nopeasti eteneviä ja voimakkaita (fulminantti hepatiitti), ja maksan vajaatoiminta, jotka molemmat voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joku seuraavista maksavaurion oireista:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihon keltaisuus
- vatsakipu

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt 200 mg Viramune-tabletteja käyttäneillä potilailla 14 päivän aloitusjakson aikana:

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma
- kuume
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi
- löysät ulosteet (ripuli)
- väsymys

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- lääkkeen aiheuttama reaktio, jossa mukana koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)
- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- ihon keltaisuus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteiden kertyminen ihon alle (angioedeema)
- oksentelu
- lihaskivut
- nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
- alentunut veren fosforipitoisuus

- kohonnut verenpaine

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1000:sta):

- maksatulehdus (hepatiitti)
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet Viramune-depottabletteja kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona:

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- ihottuma
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi
- maksatulehdus (hepatiitti)
- väsymys
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
- kuume
- oksentelu
- löysät ulosteet (ripuli)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- lääkkeen aiheuttama reaktio, jossa mukana koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)
- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- vakavat ja hengenvaaralliset ihottumat (Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- ihon keltaisuus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteiden kertyminen ihon alle (angioedeema)
- lihaskivut
- nivelkipu
- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Kun Viramune-valmistetta on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on myös raportoitu:

- punasolujen tai verihiutaleiden väheneminen
- haimatulehdus
- ihon tuntoherkkyyden väheneminen tai häiriöt.

Nämä tapaukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun Viramune-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä tapahtumat aiheutuisivat Viramune-hoidosta.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Valkosolujen vähenemistä (granulosytopeniaa) saattaa esiintyä, mikä on yleisempää lapsilla. Nevirapiinihoitoon mahdollisesti liittyvä punasolujen väheneminen (anemia) on myös yleisempää lapsilla. Kuten ihottumankin yhteydessä, ilmoita lääkärille kaikista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viramune-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytettäessä purkkia lääkevalmiste pitää käyttää 2 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viramune sisältää

- Vaikuttava aine on nevirapiini. Yksi tabletti sisältää 400 mg nevirapiinia.
- Muut aineet ovat laktoosi (monohydraattina), hypromelloosi, keltainen rautaoksidi ja magnesiumstearaatti

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Keltainen, soikea ja kaksoiskupera depottabletti. Depottabletin koko on noin 9,3 x 19,1 mm, ja sen toisella puolella on merkintä V04 ja toisella puolella yhtiön logo. Viramune 400 mg depottabletteja on saatavana 30 ja 90 depottabletin läpipainopakkauksissa. Vaihtoehtoisesti Viramune 400 mg depottabletteja on saatavilla 30 depottabletin purkeissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Viramune-valmistetta on myös saatavana oraalisuspensionana, tabletteina ja vahvuudeltaan pienempänä depottablettina.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

tai

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.