

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 318 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, ovalne, bikonveksne tablete. Jedna strana ima utisnutu oznaku „54 193“, s jednim urezom koji odvaja „54“ i „193“. Suprotna strana je označena simbolom tvrtke. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Viramune je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih, adolescenata i djece svih dobnih skupina (vidjeti dio 4.2).

Većina iskustava s Viramuneom odnosi se na kombinaciju s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI-i). Odabir daljnje terapije nakon Viramunea mora se zasnivati na kliničkom iskustvu i testiranju rezistencije (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Viramune moraju primjenjivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Bolesnici u dobi od 16 godina i stariji

Preporučena doza lijeka Viramune je jedna tableta od 200 mg dnevno tijekom prvih 14 dana (ovo uvodno razdoblje je potrebno s obzirom da primijećeno smanjuje učestalost osipa), a nakon toga jedna tableta od 200 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s najmanje dva dodatna antiretrovirusna lijeka.

U slučaju propuštene doze, ako je prošlo manje od 8 sati od kada je trebala biti uzeta, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako je doza propuštena, a prošlo je više od 8 sati, treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Na što treba paziti u doziranju

Bolesnicima kod kojih se tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja uz dozu od 200 mg/dan pojavi osip ne smiju povećavati dozu Viramunea dok se osip ne povuče. Izolirani se osip mora pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Režim doziranja od 200 mg jednom dnevno ne smije se nastaviti dulje od 28 dana, već u takvom slučaju treba odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije.

Bolesnici koji prekinu doziranje nevirapina dulje od 7 dana moraju ponovo početi s preporučenim režimom doziranja uz dvotjedno uvodno razdoblje.

Postoje toksičnosti koje zahtijevaju prekid terapije Viramuneom (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nevirapin nije posebno ispitan u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrega

Za bolesnike s bubrežnom disfunkcijom koja zahtijeva dijalizu, preporučuje se dodatna doza od 200 mg nevirapina nakon svake dijalize. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 20 ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nevirapin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Viramune 200 mg tablete, prema prethodno opisanom rasporedu doziranja, pogodne su za primjenu u veće djece, osobito adolescenata, mlađih od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg ili čija je tjelesna površina veća od $1,25 \text{ m}^2$ prema Mostellerovoj formuli. Doziranje u obliku oralne suspenzije, koja se može dozirati prema tjelesnoj težini ili tjelesnoj površini, namijenjen je djeci u toj dobnoj skupini čija je tjelesna težina manja od 50 kg ili čija je tjelesna površina manja od $1,25 \text{ m}^2$ (molimo, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Viramune oralnu suspenziju).

Djeca mlađa od tri godine starosti.

Za bolesnike mlađe od 3 godine i za sve druge dobne skupine, dostupno je doziranje u obliku oralne suspenzije s trenutnim oslobađanjem (molimo, pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka).

Način primjene

Tablete se uzimaju s tekućinom, i ne smiju se drobiti ili žvakati. Viramune se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ponovna primjena u bolesnika u kojih je prethodno liječenje trajno prekinuto zbog teškog osipa, osipa popraćenog općim simptomima, reakcije preosjetljivosti ili kliničkog hepatitisa zbog nevirapina.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) ili osobe koje su u fazi prije liječenja imali AST ili ALT > 5 x gornja granica normale (GGN) sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN.

Ponovna primjena u bolesnika koji su već imali AST ili ALT > 5 x GGN tijekom terapije nevirapinom došlo je do ponovne pojave abnormalnosti jetrene funkcije nakon ponovne primjene nevirapina (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracija u plazmi te smanjenih kliničkih učinaka nevirapina (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Viramune se primjenjuje samo s najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka (vidjeti dio 5.1).

Viramune se ne smije primjenjivati kao monoterapija aktivnim antiretrovirusnim lijekom, jer monoterapija bilo kojim antiretrovirusnim lijekom rezultira virusnom rezistencijom.

Prvih 18 tjedana terapije nevirapinom je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje bolesnika kako bi se otkrila mogućnost pojava teških i po život opasnih kožnih reakcija (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)) i ozbiljni hepatitis/zatajenje jetre. Rizik jetrenih poremećaja i kožnih reakcija najveći je tijekom prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik od jetrenih poremećaja postoji i nakon ovog razdoblja te treba nastaviti praćenje u redovitim intervalima. Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 (> 250/mm³ u odraslih žena i >400/mm³ u odraslih muškaraca) imaju na početku terapije nevirapinom i povišeni rizik jetrenih nuspojava ako pri tome bolesnici imaju HIV-1 RNA u plazmi – tj. koncentraciju ≥50 kopija/ml. S obzirom na slučajeve teške i po život opasne hepatotoksičnosti opažene u kontroliranim i nekontroliranim studijama, uglavnom u bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem u plazmi od 50 kopija/ml ili više, primjena nevirapina ne smije se početi u odraslih žena s brojem CD4 većim od 250 stanica/mm³ ili u odraslih muškaraca s brojem CD4 stanica većim od 400 stanica/mm³ koji imaju detektibilan HIV 1-RNA u plazmi, osim ako moguće koristi ne nadilaze rizike.

U nekim slučajevima, ozljeda jetre može napredovati unatoč prekidu liječenja. Bolesnici u kojih se razvijaju znaci ili simptomi hepatitisa, teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti moraju prekinuti primjenu nevirapina i odmah potražiti liječničku pomoć. Primjena nevirapina ne smije se ponovo započeti nakon teških jetrenih i kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

Nužno je strogo se pridržavati doze, osobito tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja (vidjeti dio 4.2).

Kožne reakcije

Teške i po život opasne kožne reakcije, uključujući smrtne ishode, dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uglavnom tijekom prvih 6 tjedana terapije. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije preosjetljivosti karakterizirane osipom, općim simptomima i visceralnim poremećajima. Bolesnici moraju biti intenzivno praćeni tijekom prvih 18 tjedana liječenja. Bolesnike treba pomno pratiti u slučaju pojave izoliranog osipa. Liječenje nevirapinom mora se trajno prekinuti u bolesnika kod kojih se pojavi teški osip ili osip popraćen općim simptomima (kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u mišićima ili zglobovima ili opće loše stanje), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu. Primjena nevirapina se mora trajno prekinuti u svakog bolesnika kod kojeg se pojavi reakcija preosjetljivosti (karakterizirana osipom s općim simptomima, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega), vidjeti dio 4.4.

Primjena Viramunea u dozama iznad preporučenih može povećati učestalost i ozbiljnost kožnih reakcija, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Opažena je rabdomioliza kod bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama povezanim s primjenom Viramunea.

Istodobna primjena prednizona (40 mg/dan prvih 14 dana primjene Viramunea) nije smanjila incidenciju osipa povezanog s nevirapinom, a može biti povezana s povećanjem incidencije i težine osipa tijekom prvih 6 tjedana terapije nevirapinom.

Prepoznati su određeni faktori rizika za razvoj ozbiljnih kožnih reakcija; oni uključuju propuste provođenja početnog doziranja od 200 mg dnevno tijekom uvodnog razdoblja te dugog odgađanja javljanja liječniku nakon pojave početnih simptoma. Pokazalo se da su žene rizičnija skupina od muškaraca za razvoj osipa, bez obzira primaju li terapiju nevirapinom ili primaju terapiju koja ne sadrži nevirapin.

Bolesnike je potrebno upozoriti da je osip važna manifestacija toksičnosti nevirapina. Također ih je potrebno upozoriti da odmah obavijeste liječnika o pojavi osipa te na taj način izbjegnu odgodu savjetovanja s liječnikom nakon pojave prvih simptoma. Većina osipa povezanih s nevirapinom pojavljuju se unutar prvih 6 tjedana od početka terapije. Stoga, bolesnici moraju biti pomno praćeni zbog pojave osipa tijekom tog perioda. Bolesnike također treba upozoriti da se u slučaju pojave osipa, tijekom dvotjednog uvodnog razdoblja, doza ne smije postupno povećavati, dok se ne riješi osip. Režim doziranja jednom dnevno od 200 mg ne smije trajati dulje od 28 dana te je tada potrebno odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika od nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije virusa.

Svaki bolesnik koji dobije težak osip ili osip popraćen općim simptomima kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u zglobovima i mišićima ili opća malaksalost mora prekinuti terapiju lijekom i odmah potražiti liječničku pomoć. U tih se bolesnika terapija nevirapinom ne smije ponovo započinjati.

Ako se u bolesnika sumnja na osip povezan s nevirapinom, moraju se učiniti testovi jetrene funkcije. Bolesnici s umjerenim do teškim elevacijama (AST ili ALT $>5 \times$ GGN) moraju trajno obustaviti terapiju nevirapinom.

Ako dođe do pojave reakcije preosjetljivosti, karakterizirane osipom s općim simptomima kao što su vrućica, artralgiya, mijalgija i limfadenopatija, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega, terapija nevirapinom mora se trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi (vidjeti dio 4.3).

Jetrene reakcije

Teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom, dogodila se u bolesnika liječenih nevirapinom. Prvih 18 tjedana liječenja predstavlja kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje. Rizik od jetrenih reakcija najveći je u prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik se nastavlja nakon ovog razdoblja te je potrebno nastaviti praćenje u čestim intervalima tijekom liječenja.

Rabdomioliza povezana s primjenom nevirapina opažena je u bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama.

Povišene razine AST ili ALT-a $\geq 2,5 \times$ GGN i/ili istodobna infekcija hepatitisom B i/ili C na početku antiretrovirusne terapije, povezane su s povećanim rizikom jetrenih nuspojava tijekom antiretrovirusne terapije općenito, uključujući režime koje sadrže nevirapin.

Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 na početku terapije nevirapinom, prethodno neliječenih, povezan je s povećanim rizikom nastanka jetrenih nuspojava. U žena je rizik simptomatskog oštećenja jetre, obično povezanog s osipom, tri puta viši nego u muškaraca (5,8% naspram 2,2%). Bolesnici obaju spolova prethodno neliječeni, a imaju detektibilnu HIV-1 RNA u plazmi i povišen broj CD4 na početku terapije nevirapinom imaju viši rizik simptomatskog oštećenja jetre uz nevirapin. U retrospektivnom pregledu uglavnom bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem od 50 kopija/ml ili više u plazmi, žene s brojem CD4 >250 stanica/mm³ imaju 12 puta viši rizik simptomatskih jetrenih nuspojava u usporedbi sa ženama s brojem CD4 <250 stanica/mm³ (11,0% naspram 0,9%). Povećan rizik primijećen je u muškaraca s detektibilnom HIV-1 RNA u plazmi i brojem CD4 >400 stanica/mm³ (6,3% naspram 1,2% za muškarce s brojem CD4 <400 stanica/mm³). Ovaj povećan rizik toksičnosti koji se temelji na broju CD4 nije uočen u bolesnika s nedetektabilnim (tj. < 50 kopija/ml) virusnim opterećenjem u plazmi.

Bolesnici moraju biti obaviješteni da su jetrene reakcije važan oblik toksičnosti nevirapina, što zahtijeva

pomno praćenje tijekom prvih 18 tjedana. Također moraju biti upoznati s činjenicom da, ako primijete simptome koji ukazuju na hepatitis, moraju prekinuti terapiju nevirapinom i odmah potražiti liječničku ocjenu, što uključuje testove jetrenih funkcija.

Praćenje funkcije jetre

Klinički laboratorijski testovi, koji uključuju testove jetrene funkcije, izvode se prije početka terapije nevirapinom i u odgovarajućim intervalima tijekom terapije.

Prijavljeni su abnormalni rezultati testova jetrene funkcije uz primjenu nevirapina, a neki od njih u prvih nekoliko tjedana terapije.

Često se opisuju asimptomatska povišenja jetrenih enzima, što ne predstavlja nužno kontraindikaciju za primjenu nevirapina. Asimptomatska povišenja GGT-a nije kontraindikacija za nastavak terapije.

Jetrene testove treba ponavljati svaka dva tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, u trećem mjesecu i zatim redovito nakon toga. Praćenje jetrenih testova je potrebno ukoliko se kod bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na hepatitis i/ili preosjetljivost.

Ako su AST ili ALT $\geq 2,5$ x GGN prije ili tijekom liječenja, testovi jetre moraju se pratiti češće na redovitim liječničkim kontrolama. Nevirapin se ne smije primjenjivati na bolesnicima koji imaju AST ili ALT > 5 x GGN prije početka liječenja sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN (vidjeti dio 4.3).

Liječnici i bolesnici moraju pažljivo pratiti pojavu prodromalnih znakova ili nalaza hepatitisa, kao što su anoreksija, mučnina, žutica, bilirubinurija, aholična stolica, hepatomegalija ili osjetljivost jetre. U slučaju pojave navedenih simptoma, bolesnike je potrebno upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć.

Ako se AST ili ALT povise na > 5 x GGN tijekom liječenja, terapija nevirapinom se mora odmah prekinuti. Ako se AST i ALT vrate na početne vrijednosti te ako bolesnik nema kliničkih znakova ili simptoma hepatitisa, osipa, općih simptoma ili drugih nalaza koji ukazuju na disfunkciju organa, moguće je ponovo uvesti nevirapin na temelju analize svakog pojedinog slučaja, s početnom dozom od 200 mg/dan u trajanju od 14 dana, iza čega slijedi 400 mg/dan. U ovakvim slučajevima potrebno je češće praćenje jetrenih funkcija. Ako se ponovo pojave abnormalnosti u funkciji jetre, terapija nevirapinom mora se trajno prekinuti.

Ako dođe do pojave kliničkog hepatitisa karakteriziranog anoreksijom, mučninom, povraćanjem, ikterusom i poremećajima laboratorijskih nalaza (kao što su umjerene ili teške abnormalnosti u testovima jetrenih funkcija (isključujući GGT)), trajno se mora obustaviti terapija nevirapinom. Viramune se ne smije ponovo primjenjivati na bolesnicima kojima je terapija bila trajno prekinuta zbog kliničkog hepatitisa uzrokovanog nevirapinom.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Viramune nije ustanovljena u bolesnika s već značajnim podležećim poremećajima jetre. Viramune je kontraindiciran u bolesnika s teškim jetrenim poremećajima (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički rezultati ukazuju da je nužan oprez kada se nevirapin primjenjuje bolesnicima s umjerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh B). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom su pod povećanim rizikom od teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo obratite pozornost na važne informacije i o tim lijekovima.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te moraju biti praćeni prema standardnoj praksi. Ako postoje dokazi pogoršanja bolesti jetre u ovih bolesnika, nužno je razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Ostala upozorenja

Postekspozicijska profilaksa: Teška hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre koje zahtijeva transplataciju, prijavljena je u osoba koje nisu inficirane HIV-om, a koje su primale višekratne doze Viramunea u svrhu postekspozicijske profilakse (PEP), što nije odobrena indikacija primjene. Ne postoje posebne studije o primjeni Viramunea u indikaciji PEP-a, osobito u smislu trajanja liječenja, te se stoga takva primjena izričito ne preporučuje.

Kombinirana terapija nevirapinom u bolesnika inficiranih HIV-1 nije kurativna; bolesnici i dalje mogu osjećati smetnje povezane s uznapredovalom HIV-1 infekcijom, uključujući oportunističke infekcije.

Hormonska kontracepcija, osim one koja se temelji na primjeni depo-pripravaka medroksiprogesteron-acetata, ne smije biti jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune, s obzirom da nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi. Iz tog razloga i radi smanjenja rizika od prijenosa HIV-a, preporučuje se barijerna kontracepcija (npr. kondomi). Nadalje, kada žene u postmenopauzi primjenjuju hormonsku nadomjesnu terapiju tijekom primjene nevirapina, potrebno je pratiti terapijski učinak.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće klinički liječiti.

U kliničkim ispitivanjima Viramune je bio povezan s porastom HDL-kolesterola i ukupnim poboljšanjem omjera ukupnog i HDL-kolesterola. Međutim, u odsustvu specifičnih ispitivanja, klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nadalje, nije se pokazalo da Viramune izaziva poremećaje glukoze.

Osteonekroza: Premda je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili nakon dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (tzv. CART). Bolesnici trebaju potražiti medicinski savjet ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljno kliničko stanje ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije tipično su opažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, opće i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Potrebna je ocjena svih simptoma upale, a liječenje se određuje prema potrebi. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) također su prijavljeni u uvjetima imunološke reaktivacije; međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave.

Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i nevirapina. Nadalje, ne preporučuje se kombinacija sljedećih tvari s Viramuneom: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (u kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (u kombinaciji s ritonavirovom), fosamprenavir (ako se primjenjuje istovremeno uz nisku dozu ritonavira) (vidjeti dio 4.5).

Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudin, a osobito pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV-bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod takvih bolesnika potrebno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.

Laktoza: Viramune tablete sadrže 636 mg laktoze u maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nevirapin je induktor CYP3A i potencijalno CYP2B6, s maksimalnom indukcijom koja se događa unutar 2-4 tjedna nakon početka terapije višestrukom dozom.

Tvari koji koriste ovaj metabolički put mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s nevirapinom. Pažljivo praćenje terapijske učinkovitosti lijekova koji se metaboliziraju putem P450 preporučuje se kada se uzimaju u kombinaciji s nevirapinom.

Na apsorpciju nevirapina ne utječu hrana, antacidi, ili lijekovi koji su formulirani s alkalnim puferima.

Podaci o interakcijama prikazani su, ako su dostupni, kao geometrijska srednja vrijednost s 90%-tnim intervalom pouzdanosti (90% CI), NO = Nije određeno, ↑ = Povećano, ↓ = Smanjeno, ↔ = Bez učinka

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcije	Preporuke s obzirom na istodobnu primjenu
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>NRTI-i</i>		
Didanozin 100-150 mg 2x/dan	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} NO Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Emtricitabin	Emtricitabin nije inhibitor CYP 450 enzima u ljudi.	Viramune i emtricitabin se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Abakavir	Abakavir nije inhibirao izoforme citokroma P450 u mikrosomima ljudske jetre.	Viramune i abakavir se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Lamivudin 150 mg 2x/dan	Bez promjena vidljivog klirensa i volumena distribucije lamivudina što ukazuje na odsustvo indukcijskog učinka nevirapina na klirens lamivudina.	Lamivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Stavudin 30/40 mg 2x/dan	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} NO Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: u usporedbi s povijesnom kontrolom, razine su nepromijenjene.	Stavudin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tenofovir 300 mg 1x/dan	Razine tenofovira u plazmi ostaju nepromijenjene kada se primjenjuje istodobno s nevirapinom. Razine nevirapina u plazmi nisu bile promijenjene istodobnom primjenom tenofovira.	Tenofovir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Zidovudin	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96)	Zidovudin i Viramune mogu se

100-200 mg 3x/dan	Zidovudin C_{min} NO Zidovudin C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin nije imao učinke na farmakokinetiku nevirapina.	istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudine te posebno pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod tih bolesnika nužno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.
NNRTI-i		
Efavirenz 600 mg 1x/dan	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta i Viramunea (vidjeti dio 4.4) zbog dodatne toksičnosti i izostanka koristi u smislu djelotvornosti u odnosu na sam NNRTI (za rezultate 2NN ispitivanja, vidjeti dio 5.1).
Etravirin	Istodobna primjena etravirina s nevirapinom može izazvati značajno smanjenje koncentracija etravirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka etravirina.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin	Interakcije nisu ispitivane.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori proteaza		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x/dan 400/100 mg 1x/dan	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (u usporedbi s 300/100 mg bez nevirapina) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavir/ritonavira i Viramunea (vidjeti dio 4.4).

Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dan	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Fosamprenavir 1400 mg 2x/dan	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Ne preporučuje se istodobna primjena fosamprenavira i Viramunea, ako se fosamprenavir ne primjenjuje u kombinaciji istodobno s ritonavirovom (vidjeti dio 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2x/dan	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir i Viramune mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2x/dan	<u>Odrasli bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Povišenje doze lopinavir/ritonavira na 533/133 mg (4 kapsule) ili 500/125 mg (5 tableta s 100/25 mg svaka) dvaput dnevno s hranom preporučuje se u kombinaciji s Viramuneom. Prilagodba doze Viramunea nije potrebna pri istodobnoj primjeni s lopinavirom.
Lopinavir/ritonavir (oralna otopina) 300/75 mg/m ² 2x/dan	<u>Pedijatrijski bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Za djecu, povišenje doze lopinavir/ritonavira na 300/75 mg/m ² dvaput dnevno s hranom treba razmotriti kada se primjenjuje u kombinaciji s Viramuneom osobito za bolesnike u kojih se sumnja na smanjenu podložnost na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x/dan	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Istodobna primjena ritonavira ne vodi do klinički značajne promjene u razinama nevirapina u plazmi.	Ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Sakvinavir/ritonavir	Ograničeni podaci dostupni za meke želatinaste kapsule sakvinavira pojačane ritonavirovom ne ukazuju na klinički značajnu interakciju između	Sakvinavir/ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

	sakvinavira pojačanog ritonaviro i nevirapinom	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x/dan	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija. Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja faze IIA na bolesnicima inficiranih HIV-om pokazali su klinički beznačajno 20%-tno smanjenje C_{min} tipranavira.	Tipranavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI ULAZA		
Enfuvirtid	Zbog metaboličkog puta ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između enfuvirtida i nevirapina.	Enfuvirtid i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Maravirok 300 mg 1x/dan	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C_{min} NO Maravirok C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) u usporedbi s povijesnom kontrolom Koncentracije nevirapina nisu mjerene, ne očekuje se učinak.	Maravirok i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI INTEGRAZE		
Elvitegravir/kobicistat	Interakcije nisu ispitivane. Kobicistat, inhibitor citokroma P450 3A, značajno inhibira jetrene enzime kao i druge metaboličke puteve. Stoga bi istodobna primjena vjerojatno rezultirala promijenjenim vrijednostima kobicistata i Viramunea u plazmi.	Istodobna primjena Viramunea s elvitegraviro u kombinaciji s kobicistatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x/dan	Nisu dostupni klinički podaci. Zbog metaboličkog puta raltegravira ne očekuju se interakcije.	Raltegravir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg 2x/dan	Klaritromicin AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicin C_{min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicin C_{max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH klaritromicin AUC \uparrow 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klaritromicin C_{min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klaritromicin C_{max} \uparrow 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC \uparrow 1,26 Nevirapin C_{min} \uparrow 1,28 Nevirapin C_{max} \uparrow 1,24 u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Izloženost klaritromicinu bila je značajno smanjena, a izloženost 14-OH metabolitu povećana. S obzirom da aktivni metabolit klaritromicina ima smanjenu aktivnost protiv <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , ukupna aktivnost protiv patogena se može promijeniti. Potrebno je razmotriti alternative klaritromicinu, kao što je azitromicin. Preporučuje se pomno praćenje funkcije jetre.
Rifabutin	Rifabutin AUC \uparrow 1,17 (0,98-1,40)	Bez značajnog učinka na rifabutin i

150 ili 300 mg 1x/dan	<p>Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Prijavljeno je klinički beznačajno povećanje vidljivog klirensa nevirapina za 9% u usporedbi s povijesnom kontrolom.</p>	srednje vrijednosti PK parametara Viramunea. Rifabutin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Međutim, zbog velike interindividualne varijabilnosti neki bolesnici imaju veliko povećanje izlaganja rifabutinu pa rizik toksičnosti rifabutina može biti povećan. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni.
Rifampicin 600 mg 1x/dan	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} NO Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 u usporedbi s povijesnom kontrolom.</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i Viramunea (vidjeti dio 4.4). Liječnici koji trebaju liječiti bolesnike istodobno inficiranih tuberkulozom koji se liječe Viramuneom mogu, umjesto toga, razmotriti istodobnu primjenu rifabutina.
ANTIFUNGIČI		
Flukonazol 200 mg 1x/dan	<p>Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin: izloženost ↑100% u usporedbi s povijesnim podacima kada je nevirapin primjenjivan sam.</p>	Zbog rizika od povećanog izlaganja Viramuneu, nužan je oprez ako se lijekovi primjenjuju istodobno, a bolesnici se moraju pomno pratiti.
Itrakonazol 200 mg 1x/dan	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: nije bilo značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima nevirapina.</p>	Povišenje doze itrakonazola mora se razmotriti kada se istodobno primjenjuju ova dva lijeka.
Ketokonazol 400 mg 1x/dan	<p>Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C_{min} NO Ketokonazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin: razine u plazmi ↑ 1,15-1,28 u usporedbi s povijesnom kontrolom</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena ketokonazola i Viramunea (vidjeti dio 4.4).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B I C		
Adefovir	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja pokazali su slab antagonizam nevirapina s adefovinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost.	Adefovir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

	Adefovir nije utjecao na neku od čestih CYP izoformi za koje se zna da su uključene u metabolizam lijeka u ljudi te se izlučuje renalnim putem. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova.	
Entekavir	Entekavir nije supstrat, induktor ili inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta entekavira, ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Entekavir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Interferoni (pegilirani interferoni alfa 2a i alfa 2b)	Interferoni nemaju poznat učinak na CYP 3A4 ili 2B6. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Interferoni i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Ribavirin	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja su pokazali slab antagonizam nevirapina s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450 i ne postoje dokazi iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin inducira jetrene enzime. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Ribavirin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Telbivudin	Telbivudin nije supstrat, induktor niti inhibitor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta telbivudina ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Telbivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: nije viđen značajan učinak na PK-parametre cimetidina. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTITROMBOTICI		
Varfarin	Interakcije između nevirapina i antitrombotika varfarina su kompleksne, s potencijalom za povećanje i za smanjenje vremena koagulacije, kada se primjenjuju istodobno.	Mora se osigurati pomno praćenje antikoagulacijskih razina.
KONTRACEPTIVI		
Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA) 150 mg svaka 3 mjeseca	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Istodobna primjena Viramunea nije promijenila učinke ovulacijske supresije DMPA. DMPA i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

Etinil estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C _{min} NO EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Oralni hormonski kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune (vidjeti dio 4.4). Odgovarajuće doze hormonskih kontraceptiva (oralni ili drugi oblici primjene), osim DMPA, u kombinaciji s Viramuneom nisu utvrđene s obzirom na sigurnost i djelotvornost.
Noretindron (NET) 1,0 mg 1x/dan	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} NO NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETICI/OPIOIDI		
Doziranje metadona za pojedinog bolesnika	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C _{min} NO Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Bolesnici na metadonskoj terapiji održavanja, a koji započinju terapiju Viramuneom treba pratiti radi znakova apstinencije te sukladno tome prilagoditi dozu metadona.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Razina nevirapina u serumu može se sniziti uz istodobnu primjenu biljnih pripravka gospine trave (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog indukcijskog učinka lijeka gospine trave na metabolizirajuće enzime i/ili transportne proteine.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu i Viramune ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, valja provjeriti koncentracije nevirapina i ako je moguće broj virusnih razina te prekinuti primjenu gospine trave. Nakon prekida uzimanja gospine trave razine nevirapina mogu se povisiti pa može biti potrebna prilagodbe doze Viramunea. Inducirajući učinak se može održati najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja gospinom travom.

Ostale informacije:

Metaboliti nevirapina: Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da dapson, rifabutin, rifampicin i trimetoprim/sulfametoksazol nisu utjecali na stvaranje hidroksiliranih metabolita nevirapina, dok su ketokonazol i eritromicin značajno inhibirali njihovo stvaranje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi oralni kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontrole začeca jer nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Trenutno dostupni podaci o primjeni nevirapina u trudnica ne ukazuju na potencijal za uzrokovanje malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Reproductivna ispitivanja na gravidnim ženama štakora i kunića nisu ukazala na teratogeni potencijal (vidi dio 5.3). Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja trudnica. Stoga je nužan oprez u propisivanju Viramunea trudnicama (vidjeti dio 4.4). S obzirom da je hepatotoksičnost češća u žena s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ s detektabilnim HIV-1 RNA u plazmi (50 ili više kopija/ml), ova stanja moraju biti uzeta u obzir prilikom odluke o terapiji (vidjeti dio 4.4). Nema

dovoljno dokaza za zaključak da je odsutnost povećanog rizika toksičnosti viđen u prethodno liječenih žena na početku primjene nevirapina, s nedektabilnim virusnim opterećenjem (manje od 50 kopija HIV-1/ml u plazmi) i s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ također odnosi i na trudnice. Sva randomizirana ispitivanja nevirapina eksplicitno nisu uključivala trudnice, a osim toga, trudnice su tek sporadično zastupljene i u kohortnim ispitivanjima i metaanalizama.

Dojenje

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod štakora su uočeni poremećaji plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne postoje specifična ispitivanja o sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja Viramuneom mogu dobiti nuspojave, kao što je umor. Stoga se preporuča oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik osjeti umor mora izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom Viramuneom u svim kliničkim studijama bile su osip, alergijske reakcije, hepatitis, abnormalni nalazi testova jetrene funkcije, mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, umor, vrućica, glavobolja i mialgija.

Postmarketinško iskustvo ukazuje da su najozbiljnije nuspojave Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, teški hepatitis/zatajenje jetre i reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima poput vrućice, artralgijske, mialgije i limfadenopatije, uz visceralne poremećaje poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega. Prvih 18 tjedana liječenja predstavljaju kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljeno je da sljedeće nuspojave mogu biti uzročno povezane s primjenom Viramunea. Procjena učestalosti temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja o nuspojavama za koje se smatra da su povezane s liječenjem Viramuneom.

Učestalost nuspojava klasificirana je prema sljedećim definicijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često	granulocitopenija
Manje često	anemija

Poremećaji imunološkog sustava

Često	preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju)
Manje često	anafilaktička reakcija
Rijetko	reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome

Poremećaji živčanog sustava

Često	glavobolja
-------	------------

Poremećaji probavnog sustava

Često	mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, proljev
-------	--

Poremećaji jetre i žuči

Često	hepatitis (uključujući tešku i po život opasnu hepatotoksičnost) (1,9%)
Manje često	žutica
Rijetko	fulminantni hepatitis (koji može biti fatalan)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često	osip (12,5%)
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (koji mogu biti fatalni) (0,2%), angioedem, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često	artralgija, mijalgija
-------------	-----------------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često	vrućica, umor
-------	---------------

Pretrage

Često	abnormalni testovi jetrene funkcije (povišena alanin-aminotransferaza, povišene transaminaze; povišena aspartat-aminotransferaza; povišena gama-glutamilttransferaza; povišeni jetreni enzimi; hipertransaminazemija)
Manje često	snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišeni krvni tlak

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanju 1100.1090 iz kojeg potječe većina prijavljenih nuspojava (n=28), bolesnici na placebo imali su višu incidenciju događaja granulocitopenije (3,3%) nego bolesnici na nevirapinu (2,5%).

Anafilaktičke reakcije identificirane su u postmarketinškom praćenju, ali nisu opažene u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Učestalost je procijenjena iz statističkih proračuna baziranih na ukupnom broju bolesnika izloženih nevirapinu u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n=2718).

Snižene vrijednosti fosfora u krvi i povišeni krvni tlak opaženi su u u kliničkim ispitivanjima uz istodobnu primjenu tenofovira/emtricitabina.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4)

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u kombinaciji primjene nevirapina s drugim antiretrovirusnim lijekovima: pankreatitis, periferna neuropatija i trombocitopenija. Ove nuspojave su obično povezane s drugim antiretrovirusnim lijekovima te se mogu očekivati kada se nevirapin primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, nije izgledna povezanost ovih nuspojava s liječenjem nevirapinom. Rijetko su prijavljeni slučajevi sindroma hepato-renalnog zatajenja.

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART), može doći do pojave upalne reakcije do asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ove nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Koža i potkožna tkiva

Najčešća klinička toksičnost nevirapina je osip, a osip koji se pripisuje Viramuneu uz kombiniranu terapiju u kontroliranim ispitivanjima događa se kod bolesnika 12,5 %.

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularno eritematozno izbijanje kožnih promjena, s ili bez svrbeža, na trupu, licu i ekstremitetima. Prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, angioedem i urtikarija). Osip se pojavljuje samostalno ili u sklopu reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, poput, vrućice, artralgijske, mijalgije i limpadenopatije, te visceralne poremećaje, poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega.

Teške i po život opasne kožne reakcije dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi slučajeva SJS-a, TEN-a i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome. Većina teških osipa dogodila se unutar prvih 6 tjedana liječenja i pojedini slučajevi su zahtijevali hospitalizaciju, a jedan bolesnik je bio podvrgnut kirurškoj intervenciji (vidjeti dio 4.4).

Jetra i žuč

Najčešći opaženi poremećaji laboratorijskih testova su povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, GGT, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu. Najčešća su bila asimptomatska povišenja razina GGT-a. Prijavljeni su slučajevi žutice. Prijavljeni su i slučajevi hepatitisa (teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom) u bolesnika liječenih nevirapinom. Najbolji prediktor teškog jetrenog poremećaja jesu povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja. Prvih 18 tjedana liječenja je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Na temelju iskustva kliničkog ispitivanja s 361 pedijatrijskim bolesnikom, od kojih je većina primala kombinirano liječenje sa zidovudinom i/ili didanozinom, najčešće prijavljene nuspojave povezane s nevirapinom bile su slične onima opaženih u odraslih osoba. Granulocitopenija je bila češće opažena u djece. U otvorenom kliničkom ispitivanju (ACTG 180) granulocitopenija povezana s lijekom opažena je u 5/37 (13,5%) bolesnika. U ACTG-u 245, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, učestalost teške granulocitopenije povezane s lijekom bila je 5/305 (1,6%). U ovoj skupini prijavljeni su izolirani slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili sindroma prijelaza Stevens-Johnsonovog sindroma u toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot pri predoziranju nevirapinom. Prijavljeni su slučajevi predoziranja Viramuneom dozama koje variraju od 800 do 6000 mg na dan do 15 dana. Bolesnici su dobili edeme, *erythema nodosum*, umor, vrućicu, glavobolju, nesanicu, mučninu, plućne infiltrate, osip, vrtoglavicu, povraćanje, povišenje transaminaza i smanjenje težine. Svi ovi učinci povukli su se nakon prekida terapije nevirapinom.

Pedijatrijska populacija

Prijavljen je jedan slučaj teškog slučajnog predoziranja novorođenčeta. Unešena doza bila je 40 puta viša od preporučene doze od 2 mg/kg/dan. Opažene su blaga izolirana neutropenija i hiperlaktatemija, koje su spontano nestale unutar jednog tjedna bez kliničkih komplikacija. Nakon jedne godine, razvoj djeteta ostao je normalan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG01.

Mehanizam djelovanja

Nevirapin je NNRTI HIV-a-1. Nevirapin je nekompetitivan inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze, ali nema biološki značajan inhibički učinak na HIV-2 reverznu transkriptazu ili na eukariotske DNA-polimeraze α , β , γ , ili δ .

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Nevirapin ima medijan EC_{50} vrijednosti (koncentracija koja postiže 50% inhibicije) od 63 nM protiv HIV-1 niza izolata skupine M podtipova A, B, C, D, F, G, i H te cirkulirajućih rekombinantnih oblika CRF01_AE, CRF02_AG i CRF12_BF koja se replicira u kulturi ljudskih embrionalnih bubrežnih stanica 293. U skupini od 2923 kliničkih izolata u kojima je dominirao podtip B HIV-1, srednja vrijednost EC_{50} bila je 90 nM. Slične vrijednosti EC_{50} dobivene su i kada je antivirusna aktivnost nevirapina mjerena u mononuklearnim stanicama iz periferne krvi, makrofagima iz monocita ili limfoblastoidnoj staničnoj liniji. U staničnim kulturama protiv skupine O HIV-izolata ili HIV-2 izolata nevirapin nije imao antivirusnu aktivnost.

In vitro, nevirapin u kombinaciji s efavirenzom pokazuje snažni antagonizam anti-HIV-1-aktivnosti (vidjeti dio 4.5) te s inhibitorom proteaza ritonavirum ili inhibitorom fuzije enfurvitidom rezultira aditivnim do antagonističkim učinkom. Kombinacije nevirapina s inhibitorima proteaze, amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sakvinavirom i tipranavirom te s NRTI-ima, abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom i zidovudinom rezultiraju aditivnim do sinergističkom antivirusnom aktivnošću. Lijekovi protiv hepatitisa B, adefovir i hepatitisa C, ribavirin, *in vitro* antagoniziraju anti-HIV-1 aktivnost nevirapina.

Rezistencija

Izolati HIV-a-1 sa smanjenom osjetljivošću (100–250 puta) na nevirapin uočeni su u staničnim kulturama. Genotipska analiza pokazala je mutacije u HIV-1-*RT* genu Y181C i/ili V106A ovisno o virusnom soju i staničnoj liniji. Vrijeme do pojave otpornosti nevirapina u staničnoj kulturi nije se promijenilo kada se selekcija sojeva temeljila na kombinaciji nevirapina i nekoliko drugih NNRTI-a.

Genotipska analiza izolata dobivenih od bolesnika prethodno neliječenih, a dobili su virološki neuspjeh (n=71) liječenja nevirapinom jednom dnevno (n=25) ili dvaput dnevno (n=46) u kombinaciji s lamivudinom i stavudinom tijekom 48 tjedana, pokazala je da su izolati iz 8/25 odnosno 23/46 bolesnika sadržavali jednu ili više od sljedećih supstitucija združenih s rezistencijom NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

Ukrižena rezistencija

Brza pojava sojeva HIV-a s ukriženom rezistencijom na NNRTI opažena je *in vitro*. Nakon virološkog neuspjeha nevirapina, očekuje se ukrižena rezistencija na efavirenz. Ovisno o rezultatima testova rezistencije, u takvim se slučajevima liječenje može nastaviti kombinacijom koja sadrži etravirin. Ukrižena rezistencija na nevirapin i inhibitore proteaza HIV-a, inhibitore integraza HIV-a ili inhibitore ulaska HIV-a nije vjerojatna budući da ti lijekovi djeluju na različite enzime. Također, potencijal ukrižene reaktivnosti nevirapina i NRTI je nizak budući da se ti lijekovi vežu na različita mjesta na reverznoj transkriptazi.

Klinički rezultati

Viramune je ispitivan i u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i u liječenju bolesnika prethodno liječenih drugim anti-HIV lijekovima.

Liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Studija 2NN

2 NN studija dvostrukih nenukleozida je randomizirana, otvorena, multicentrična, prospektivna studija u kojoj su uspoređena dva NNRTI-a – nevirapin i efavirenz – kao monoterapija u usporedbi s njihovom kombinacijom.

1216 bolesnika prethodno neliječenih antiretrovirusnim lijekovima s HIV-1 RNA u plazmi >5000 kopija/ml primali su Viramune 400 mg jednom dnevno, Viramune 200 mg dvaput dnevno, efavirenz 600 mg jednom dnevno ili Viramune (400 mg) i efavirenz (800 mg) jednom dnevno, plus stavudin i lamivudin tijekom 48 tjedana.

Primarni ishod, terapijski neuspjeh, definiran je kao sniženje plazmatske razine HIV-1 RNA tijekom prvih 12 tjedana ili nalaza dva uzastopna mjerenja koja pokazuju više od 50 kopija/ml nakon 24 tjedana liječenja ili progresija bolesti.

Medijan dobi bio je 34 godine, a oko 64% bolesnika bili su muškarci, medijan broja CD4 stanica bio je 170 i 190 stanica po mm³ u skupini na Viramuneu dvaput dnevno i skupini na efavirenu. Nije bilo značajnih razlika u demografiji i početnim vrijednostima između liječenih skupina.

Predodređena primarna djelotvornost liječenih skupina bila je uspoređena između Viramunea dvaput dnevno i efavirena.

Nevirapin u režimu doziranja dva puta dnevno i režim doziranja efavirena nisu se značajno razlikovali ($p=0,091$) u smislu djelotvornosti mjerene terapijskim neuspjehom ili nekom od komponenti terapijskog neuspjeha, uključujući virološki neuspjeh.

Istodobna primjena nevirapina (400 mg) i efavirena (800 mg) bila je povezana s najvišom učestalošću kliničkih nuspojava i najvišom stopom terapijskog neuspjeha (53,1%). Kako kombinacija nevirapina i efavirena nije imala dodatnu djelotvornost, a učestalost nuspojava bila je viša nego za svaki lijek zasebno, ova se kombinacija ne preporučuje.

Dvadeset posto bolesnika u skupini na nevirapinu dvaput dnevno i 18% bolesnika na efavirenu imalo je najmanje jednu kliničku nuspojavu 3. ili 4. stupnja. Klinički hepatitis prijavljen kao klinička nuspojava dogodio se u 10 (2,6%) bolesnika na nevirapinu dvaput dnevno i u 2 (0,5%) bolesnika na efavirenu. Udio bolesnika s najmanje jednim laboratorijskim nalazom povezanim s oštećenjem jetre stupnja 3 ili 4 bio je 8,3% za nevirapin primijenjen dvaput dnevno, a 4,5% za efavirenz. Među bolesnicima koji su imali laboratorijske nalaze oštećenja jetre stupnja 3 ili 4, udio onih koji su bili istodobno inficirani s virusom hepatitisa B ili C bio je 6,7% odnosno 20,0% u skupini koja je dobivala nevirapin dvaput dnevno, odnosno 5,6% i 11,1% u skupini koja je dobivala efavirenz.

Trogorodišnje praćenje bolesnika u 2NN studiji

U ovoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji uspoređena je antivirusna djelotvornost Viramunea i efavirena u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom tijekom 3 godine u bolesnika koji su sudjelovali u 2NN studiji, od 49. do 144. tjedna. U studiji su sudjelovali bolesnici koji su u 48. tjednu 2NN ispitivanja, kada je ispitivanje završeno, još uvijek bili pod aktivnim praćenjem, te su nastavili liječenje u klinici uključenoj u studiju. Primarni ishodi ispitivanja (postotak bolesnika s neuspjelim liječenjem), sekundarni ishodi ispitivanja i osnovna terapija bili su slični kao i u originalnom 2NN ispitivanju.

Ispitivanje je pokazalo dugotrajan odgovor na Viramune tijekom najmanje 3 godine te je dokazana ekvivalencija, unutar granice 10% između Viramunea 200 mg dvaput dnevno i efavirena u pogledu neuspjeha liječenja. Dva se liječenja nisu statistički razlikovala niti u primarnim ($p=0,92$) niti u sekundarnim ishodima ispitivanja.

Studije o liječenju bolesnika koji su prethodno bili liječeni

NEFA studija

NEFA je prospektivno, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo opcije liječenja za bolesnike koji su s prethodnog liječenja inhibitorima proteaza prebačeni na Viramune, efavirenz ili abakavir, a pri tome su imali nedetektabilno opterećenje virusa u plazmi.

Uključeno je 460 odraslih koji su prethodno uzimali dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze i najmanje jedan inhibitor proteaza i koji su tijekom najmanje 6 prethodnih mjeseci imali razine HIV-1 RNA <200 kopija/ml te su prebačeni na Viramune (155 bolesnika), efavirenz (156) ili abakavir (149). Primarni ishod ispitivanja bila je smrt, progresija u sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) ili porast razina HIV1 RNA do 200 kopija ili više po ml.

Vjerojatnost postizanja primarnog ishoda nakon 12 mjeseci liječenja, procjena po Kaplan-Meieru, bila je 10% za Viramune, 6% za efavirenz i 13% za abakavir ($p=0,10$ prema ITT analizi).

Ukupna incidencija nuspojava bila je značajno niža (61 bolesnik, ili 41%) u skupini na abakaviru nego u skupini na nevirapinu (83 bolesnika ili 54%) ili skupini na efavirenz (89 bolesnika ili 57%). Značajno manje bolesnika u skupini na abakaviru (9 bolesnika ili 6%) nego u skupini na nevirapinu (26 bolesnika ili 17%) ili skupini na efavirenz (27 bolesnika ili 17%) prekinulo je uzimanje lijeka zbog nuspojava.

Perinatalni prijenos

Provedena su brojna ispitivanja primjene Viramunea u smislu perinatalnog prijenosa, a najznačajnije je HIVNET 012. Ovo ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje prijenosa uz jednokratnu dozu nevirapina (13,1 % ($n=310$) u skupini na Viramuneu u odnosu na 25,1% ($n=308$) u skupini s ultrakratkom primjenom zidovudina ($p=0,00063$)). Monoterapija Viramuneom je povezana s razvojem rezistencije na NNRTI. Jednokratna doza nevirapina kod majki ili djece može dovesti do smanjene djelotvornosti ako se režim liječenja HIV-a nevirapinom uvodi kasnije, u roku od 6 mjeseci ili kraćem spomenutim bolesnicima. Kombinacija drugih antiretrovirusnih lijekova s jednokratnom dozom nevirapina smanjuje pojavnost rezistencije na nevirapin. Kada su dostupni drugi antiretrovirusni lijekovi, režim liječenja s jednokratnom dozom Viramunea se mora kombinirati s dodatnim učinkovitim antiretrovirusnim lijekovima (u skladu s preporukama međunarodno priznatih smjernica).

Klinički značaj ovih podataka u europskim populacijama nije utvrđen. Nadalje, u slučaju kada se Viramune primjenjuje kao jednokratna doza radi prevencije vertikalnog prijenosa infekcije HIV-om 1, ne može se isključiti rizik od hepatotoksičnosti u majke i djeteta.

Pedijatrijska populacija

Rezultati analize studije BI 1100.1368 provedene u Južnoj Africi, potvrdili su da se doze nevirapina od 4/7 mg/kg i 150 mg/m² dobro podnose i da su učinkovite u liječenju prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika. Znatno poboljšanje postotka CD4⁺ stanica opaženo je tijekom 48. tjedna u obje skupine. Također, oba režima doziranja bila su učinkovita u smanjenju virusnog opterećenja. U ovom 48-tjednom ispitivanju nisu opaženi neočekivani sigurnosni problemi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost Viramune tableta usporedna je bioraspoloživosti oralne suspenzije, te se mogu primjenjivati naizmjenično s oralnom suspenzijom u dozama do 200 mg.

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene nevirapin se dobro apsorbira ($>90\%$) u zdravih dobrovoljaca i odraslih s HIV-1 infekcijom. Apsolutna bioraspoloživost u 12 zdravih odraslih osoba nakon jednokratne

doze bila je $93 \pm 9\%$ (srednja vrijednost SD) za tabletu od 50 mg i $91 \pm 8\%$ za oralnu otopinu. Vršne koncentracije nevirapina u plazmi od $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) postignute su 4 sata nakon jednokratne doze od 200 mg. Nakon višekratnih doza, vršne koncentracije nevirapina izgleda da povećavaju linearnost doza u rasponu od 200 do 400 mg/dan. Literaturni podaci temeljeni na 20 HIV-om inficiranih bolesnika ukazuju na stanje dinamičke ravnoteže C_{max} od $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) i C_{min} od $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) te AUC od $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$) u bolesnika koji uzimaju 200 mg nevirapina dvaput dnevno. Drugi objavljeni podaci idu u prilog ovim zaključcima. Dugotrajna djelotvornost najizglednija je u bolesnika u kojih vrijednosti nevirapina prelaze $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribucija: Nevirapin je lipofilan i u osnovi nije ioniziran pri fiziološkom pH. Nakon intravenske primjene u zdravih odraslih osoba volumen distribucije nevirapina (V_{dss}) bio je $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, ukazujući na široku distribuciju nevirapina. Nevirapin dobro prolazi placentu i nađen je u majčinom mlijeku. Nevirapin je oko 60% vezan na proteine plazme pri plazmatskim koncentracijama u rasponu 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracije nevirapina u cerebrospinalnom likvoru ljudi ($n=6$) bile su 45% ($\pm 5\%$) plazmatskih koncentracija; ovaj omjer otprilike je jednak frakciji koja nije vezana na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija: *In vivo* i *in vitro* ispitivanja u ljudi s pripravcima humanih jetrenih mikrosoma pokazuju da se nevirapin opsežno oksidativno biotransformira posredstvom metabolizma citokroma P450 u nekoliko hidroksiliranih metabolita. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da je oksidativni metabolizam nevirapina primarno posredovan izoenzimima iz obitelji CYP3A, iako drugi izoenzimi mogu imati sekundarnu ulogu. U studiji na osam zdravih muških dobrovoljaca koji su primali nevirapin 200 mg dvaput dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, a zatim su primili jednokratnu dozu od 50 mg ^{14}C -nevirapina, povrat radioaktivnosti iznosio je otprilike $91,4 \pm 10,5\%$. Nevirapin je izlučen primarno urinom ($81,3 \pm 11,1\%$), a tek u manjoj mjeri stolicom ($10,1 \pm 1,5\%$). Više od 80% radioaktivnosti u urinu otpadalo je na konjugate glukuronida hidroksiliranih metabolita. Stoga, metabolizam citokroma P450, konjugacija s glukuronidom i izlučivanje glukuronidnih metabolita urinom predstavljaju primarni put biotransformacije i eliminacije nevirapina u ljudi. Samo mali dio ($< 5\%$) radioaktivnosti u urinu (koji predstavlja $< 3\%$ ukupne doze) otpada na neizmijenjeni lijek; stoga izlučivanje neizmijenjenog lijeka bubregom ima tek neznatnu ulogu u eliminaciji neizmijenjenog lijeka.

Pokazalo se da nevirapin inducira jetrene citokrom P450 metaboličke enzime. Farmakokinetička autoindukcija karakterizirana je povećanjem vidljivog oralnog klirensa nevirapina za 1,5-2 puta kako se liječenje nastavlja od jednokratne doze do doziranja od 200-400 mg/dan tijekom dva do četiri tjedna. Autoindukcija također rezultira odgovarajućim smanjenjem terminalne faze poluvijeka nevirapina u plazmi s oko 45 sati (jednokratna doza) na oko 25-30 sati nakon višestrukog doziranja 200-400 mg/dan.

Oštećenje bubrega: U odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina, CL_{Cr} , $>80 \text{ ml/min}$) ($n=8$), bolesnici s blagom ($50 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 80 \text{ ml/min}$), umjerenom ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min}$), teškom ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) ili terminalnom bubrežnom disfunkcijom (dijalizirani) ($n=23$) nisu se razlikovali u pogledu farmakokinetike nevirapina. Međutim, u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću koja zahtijeva dijalizu tijekom jednodnevnog ekspozicijskog razdoblja AUC nevirapina bio je za 43,5% smanjen. Došlo je do akumulacije hidroksi metabolita nevirapina u plazmi. Rezultati ukazuju da bi nadomještanje terapije nevirapina s dodatnih 200 mg Viramunea nakon svake dijalize pomoglo uklanjanju učinka dijalize na klirens nevirapina. Inače, bolesnici s $\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 20 \text{ ml/min}$ ne zahtijevaju prilagodbu doze Viramunea.

Oštećenje jetre: Provedeno je ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u 46 bolesnika s blagom ($n=17$; Ishak indeks 1-2), umjerenom ($n=20$; Ishak indeks 3-4), ili teškom ($n=9$; Ishak indeks 5-6, Child Pugh A u 8 bolesnika, za jednoga Child Pugh indeks nije primjenjiv) fibrozom jetre kao mjerom oštećenja jetre.

Ispitivani bolesnici dobivali su antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala Viramune u dozi od 200 mg dvaput dnevno u trajanju najmanje od 6 tjedana prije uzimanja uzoraka za farmakokinetičku analizu, a medijan trajanja terapije bio je 3,4 godine. U ovoj studiji, izloženost farmakokinetici višestruke doze nevirapina i pet oksidativnih metabolita nije se mijenjala.

Međutim, otprilike 15% tih bolesnika s fibrozom jetre imalo je koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala iznad 9000 ng/ml (2 puta više od uobičajenih prosječnih na kraju dozirnog intervala). Bolesnici s oštećenjem jetre trebali bi se pažljivo pratiti u svrhu dokaza toksičnih učinaka induciranih lijekom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima nevirapina od 200 mg u jednokratnoj dozi u HIV-negativnih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), primijećen je značajan porast AUC nevirapina u jednog Child-Pugh B bolesnika s ascitesom, što upućuje da bolesnici s pogoršanjem jetrene funkcije i ascitesom mogu biti pod rizikom akumulacije nevirapina u sistemskoj cirkulaciji. S obzirom da nevirapin inducira svoj vlastiti metabolizam višestrukim doziranjem, ovo ispitivanje jednokratnom dozom ne može odražavati utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku višestrukih doza (vidjeti dio 4.4).

Spol i starije osobe

Podaci za 1077 bolesnika (391 žena) uključenih u multinacionalnu studiju 2NN iskorišteni su za populacijsku farmakokinetičku analizu. Ukupni klirens nevirapina u žena bio je za 13,8% niži nego u muških bolesnika. Razlika se ne smatra klinički značajnom. S obzirom da ni tjelesna težina niti indeks tjelesne mase (BMI) nisu utjecali na klirens nevirapina, učinak spola ne može se objasniti veličinom tijela. Smatra se da se farmakokinetika nevirapina u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ne mijenja ovisno o dobi (između 19-68 godina) ili rasi (crnci, Hispanci ili bijelci). Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika iznad 65 godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici nevirapina potječu iz dva velika izvora: 48-tjedno pedijatrijsko ispitivanje u Južnoj Africi (BI 1100.1368) u koje je bilo uključeno 123 HIV-1-pozitivna, antiretrovirusno prethodno neliječena bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina; i skupna analiza pet studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG), uključujući protokole 495 bolesnika u dobi od 14 dana do 19 godina.

Farmakokinetički podaci za 33 bolesnika (dob 0,77–13,7 godina) u skupini u kojoj se intenzivno uzimalo uzorke, pokazali se da se klirens nevirapina povećava s dobi sukladno povećanju površine tijela. Doziranje 150 mg/m² dvaput dnevno (nakon uvodna dva tjedna s dozom od 150 mg/m² jednom dnevno) omogućilo je prosječne koncentracije na kraju dozirnog intervala u rasponu od 4 do 6 µg/ml (kako je i planirano, s obzirom na podatke od odraslih). Nadalje, opažene koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala bile su usporedive među dvjema metodama.

Skupna analiza studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG) protokoli 245, 356, 366, 377, i 403 omogućila je i procjenu pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 mjeseca (n=17). Opažene koncentracije nevirapina u plazmi bile su unutar raspona opaženih u odraslih i u preostalom dijelu pedijatrijske populacije, ali su više varirale između bolesnika, pogotovo u drugom mjesecu života.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onog opaženog u kliničkim ispitivanjima na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. U ispitivanjima kancerogenosti, nevirapin je inducirao tumore jetre u štakora i miševa. Ti su nalazi najvjerojatnije posljedica snažne indukcije jetrenih enzima nevirapinom, a ne zbog genotoksičnog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
laktoza (u obliku hidrata)
povidon K25
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje za početak liječenja

Blister od polivinilklorid (PVC)/alumijske folije kroz kojeg se mogu protisnuti tablete (blister sa 7 tableta).

Kutija sadrži 2 blistera (14 tableta).

Pakiranja za održavanje liječenja

Blister od polivinilklorid (PVC)/alumijske folije kroz kojeg se mogu protisnuti tablete (blister s 10 tableta).

Kutija sadrži 6 ili 12 blistera (60 ili 120 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 50 mg/5 ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg nevirapina (u obliku hemihidrata).

Jedna boca sadrži 2,4 g nevirapina (u obliku hemihidrata) u 240 ml Viramune oralne suspenzije.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 150 mg saharoze, 162 mg sorbitola, 1,8 mg metilparahidroksibenzoata i 0,24 mg propilparahidroksibenzoata.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do bjelkasta homogena suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Viramune je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih, adolescenata i djece svih dobnih skupina (vidjeti dio 4.2).

Većina iskustava s Viramuneom odnosi se na kombinaciju s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI-i). Odabir daljnje terapije nakon Viramunea mora se zasnivati na kliničkom iskustvu i testiranju rezistencije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Viramune moraju primjenjivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV-infekcija.

Doziranje

Bolesnici u dobi od 16 godina i stariji

Preporučena doza Viramunea je 20 ml (200 mg) oralne suspenzije jednom dnevno tijekom prvih 14 dana (ovo uvodno razdoblje je potrebno s obzirom da primijećeno smanjuje učestalost osipa), a nakon toga 20 ml (200 mg) oralne suspenzije dvaput dnevno, u kombinaciji s najmanje dva dodatna antiretrovirusna lijeka.

Viramune je također dostupan u obliku tableta od 200 mg za bolesnike u dobi 16 i više godina starosti, osobito adolescente koji teže 50 ili više kg ili čiji je BSA (tjelesna površina) iznad 1,25 m².

U slučaju propuštene doze, ako je prošlo manje od 8 sati od kada je trebala biti uzeta, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako je prošlo više od 8 sati, treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Na što treba paziti u doziranju

Bolesnicima kod kojih se tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja uz dozu od 200 mg/dan (4 mg/kg/dan ili 150 mg/m²/dan za pedijatrijsku skupinu) pojavi osip ne smiju povećavati dozu Viramunea dok se osip ne povuče. Izolirani se osip mora pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Režim doziranja od 200 mg jednom dnevno ne smije se nastaviti dulje od 28 dana, već u takvom slučaju treba odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije.

Bolesnici koji prekinu doziranje nevirapina dulje od 7 dana moraju ponovo početi s preporučenim režimom doziranja uz dvotjedno uvodno razdoblje.

Postoje toksičnosti koje zahtijevaju prekid terapije Viramuneom (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrega

Za bolesnike s bubrežnom disfunkcijom koja zahtijeva dijalizu, preporučuje se dodatna doza od 200 mg nevirapina nakon svake dijalize. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 20 ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nevirapin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ukupna dnevna doza niti u jednog bolesnika ne smije prelaziti 400 mg. Viramune se može dozirati u pedijatrijskih bolesnika ili prema tjelesnoj površini (BSA) ili prema tjelesnoj težini kako slijedi: Prema BSA, uz pomoć Mostellerove formule, preporučena peroralna doza u pedijatrijskih bolesnika svih dobi je 150 mg/m² jednom dnevno tijekom dva tjedna, iza čega slijedi 150 mg/m² dvaput dnevno.

Izračun volumena Viramune oralne suspenzije (50 mg/5 ml) potrebnog za pedijatrijsko doziranje na osnovi tjelesne površine je 150 mg/m²:

BSA raspon (m²)	Volumen (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

$$\text{Mostellerova formula: } BSA \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}}{3600}}$$

Prema težini preporučena oralna doza za pedijatrijske bolesnike do 8 godina starosti je 4 mg/kg jednom dnevno tijekom dva tjedna iza čega slijedi 7 mg/kg dvaput dnevno. Za bolesnike u dobi 8 i više godina starosti preporučena doza je 4 mg/kg jednom dnevno tijekom dva tjedna iza čega slijedi 4 mg/kg dvaput dnevno.

Izračun volumena Viramune oralne suspenzije (50 mg/5 ml) potrebnog za pedijatrijsko doziranje nakon dva tjedna uvodnog razdoblja.

Raspon težine (kg) za bolesnike < 8 godina na osnovi tjelesne težine koji primaju 7 mg/kg.	Raspon težine (kg) za bolesnike ≥ 8 godina na osnovi tjelesne težine koji primaju 4 mg/kg.	Volumen (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

Svi bolesnici ispod 16 godina starosti koji primaju Viramune oralnu suspenziju moraju redovito kontrolirati tjelesnu težinu ili BSA radi ocjene potrebe za prilagođavanjem doze.

Način primjene

Važno je primijeniti cijelu izmjerenu dozu Viramune oralne suspenzije, uz pomoć dozirne štrcaljke. Ako se koristi druga dozirna naprava (npr. dozirna čašica ili čajna žličica za veće doze), napravu treba temeljito isprati vodom i isprani sadržaj također primijeniti bolesniku. Viramune se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ponovna primjena u bolesnika u kojih je prethodno liječenje trajno prekinuto zbog teškog osipa, osipa popraćenog općim simptomima, reakcije preosjetljivosti ili kliničkog hepatitisa zbog nevirapina.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) ili osobe koje su u fazi prije liječenja imali AST ili ALT > 5 x gornja granica normale (GGN) sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN.

Ponovna primjena u bolesnika koji su već imali AST ili ALT > 5 x GGN tijekom terapije nevirapinom došlo do ponovne pojave abnormalnosti jetrene funkcije nakon ponovne primjene nevirapina (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracija u plazmi te smanjenih kliničkih učinaka nevirapina (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Viramune se primjenjuje samo s najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka (vidjeti dio 5.1).

Viramune se ne smije primjenjivati kao monoterapija aktivnim antiretrovirusnim lijekom, jer monoterapija bilo kojim antiretrovirusnim lijekom rezultira virusnom rezistencijom.

Prvih 18 tjedana terapije nevirapinom je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje bolesnika kako bi se otkrila mogućnost pojava teških i po život opasnih kožnih reakcija (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)) i ozbiljni hepatitis/zatajenje jetre. Rizik jetrenih poremećaja i kožnih reakcija najveći je tijekom prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik od jetrenih poremećaja postoji i nakon ovog razdoblja te treba nastaviti praćenje u redovitim intervalima. Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 (> 250/mm³ u odraslih žena i >400/mm³ u odraslih muškaraca) imaju na početku terapije nevirapinom i povišeni rizik jetrenih nuspojava ako pri tome bolesnici imaju HIV-1 RNA u plazmi – tj. koncentraciju ≥50 kopija/ml. S obzirom na slučajeve teške i po život opasne hepatotoksičnosti opažene u kontroliranim i nekontroliranim studijama, uglavnom u bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem u plazmi od 50 kopija/ml ili više, primjena nevirapina ne smije se početi u odraslih žena s brojem CD4 većim od 250 stanica/mm³ ili u odraslih muškaraca s brojem CD4 stanica većim od 400 stanica/mm³ koji imaju detektibilan HIV 1RNA u plazmi, osim ako mogući pozitivni učinci ne nadilaze rizike.

U nekim slučajevima, ozljeda jetre može napredovati unatoč prekidu liječenja. Bolesnici u kojih se razvijaju znaci ili simptomi hepatitisa, teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti moraju prekinuti primjenu nevirapina i odmah potražiti liječničku pomoć. Primjena nevirapina ne smije se ponovo započeti nakon teških jetrenih i kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

Nužno je strogo se pridržavati doze, osobito tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja (vidjeti dio 4.2).

Kožne reakcije

Teške i po život opasne kožne reakcije, uključujući smrtne ishode, dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uglavnom tijekom prvih 6 tjedana terapije. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije preosjetljivosti karakterizirane osipom, općim simptomima i visceralnim poremećajima. Bolesnici moraju biti intenzivno praćeni tijekom prvih 18 tjedana liječenja. Bolesnike treba pomno pratiti u slučaju pojave izoliranog osipa. Liječenje nevirapinom mora se trajno prekinuti u bolesnika kod kojih se pojavi teški osip ili osip popraćen općim simptomima (kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u mišićima ili zglobovima ili opće loše stanje), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu. Primjena nevirapina se mora trajno prekinuti u svakog bolesnika kod kojeg se pojavi reakcija preosjetljivosti (karakterizirana osipom s općim simptomima, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega), vidjeti dio 4.4.

Primjena nevirapina u dozama višim od preporučenih može povećati učestalost i ozbiljnost kožnih reakcija, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Opazena je rhabdmioliza kod bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama povezanim s primjenom nevirapina.

Istodobna primjena prednizona (40 mg/dan prvih 14 dana primjene Viramunea) nije smanjila incidenciju osipa povezanog s nevirapinom, a može biti povezana s povećanjem incidencije i težine osipa tijekom prvih 6 tjedana terapije nevirapinom.

Prepoznati su određeni faktori rizika za razvoj ozbiljnih kožnih reakcija; oni uključuju propuste provođenja početnog doziranja od 200 mg dnevno (4 mg/kg ili 150 mg/m² za pedijatrijsku skupinu)

tijekom uvodnog razdoblja te dugog odgađanja javljanja liječniku nakon pojave početnih simptoma. Pokazalo se da su žene rizičnija skupina od muškaraca za razvoj osipa, bez obzira primaju li terapiju nevirapinom ili primaju terapiju koja ne sadrži nevirapin.

Bolesnike treba upozoriti da je osip važna manifestacija toksičnosti nevirapina. Također ih je potrebno upozoriti da odmah obavijeste liječnika o pojavi osipa te na taj način izbjegnu odgodu savjetovanja s liječnikom nakon pojave prvih simptoma. Većina osipa povezanih s nevirapinom pojavljuju se unutar prvih 6 tjedana od početka terapije. Stoga, bolesnici moraju biti pomno praćeni zbog pojave osipa tijekom tog perioda. Bolesnike također treba upozoriti da se u slučaju pojave osipa tijekom dvotjednog uvodnog razdoblja doza ne smije postupno povećavati, dok se osip ne povuče. Režim doziranja jednom dnevno od 200 mg ne smije trajati dulje od 28 dana te je tada potrebno odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika od nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije virusa. Naročito se zahtijeva pažljivo praćenje pedijatrijskih bolesnika, osobito u prvih 18 tjedana liječenja, jer postoji manja vjerojatnost da ti bolesnici prijave kožne reakcije nego odrasli bolesnici.

Svaki bolesnik koji dobije težak osip ili osip popraćen općim simptomima kao što su vrućica, stvaranje plikova, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u zglobovima i mišićima ili opća malaksalost mora prekinuti terapiju lijekom i odmah potražiti liječničku pomoć. U tih se bolesnika terapija nevirapinom ne smije ponovo započinjati.

Ako se u bolesnika sumnja na osip povezan nevirapinom, moraju se učiniti testovi jetrene funkcije. Bolesnici s umjerenim do teškim elevacijama (AST ili ALT $>5 \times$ GGN) moraju trajno obustaviti terapiju nevirapinom.

Ako dođe do pojave reakcije preosjetljivosti, karakterizirane osipom s općim simptomima kao što su vrućica, artralgija, mijalgija i limfadenopatija, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega, terapija nevirapinom mora se trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi (vidjeti dio 4.3).

Jetrene reakcije

Teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom, dogodila se u bolesnika liječenih nevirapinom. Prvih 18 tjedana liječenja predstavlja kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje. Rizik od jetrenih reakcija najveći je u prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik se nastavlja nakon ovog razdoblja te je potrebno nastaviti praćenje u čestim intervalima tijekom liječenja.

Rabdomioliza povezana s primjenom nevirapina opažena je u bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama.

Povišene vrijednosti razine AST ili ALT-a $\geq 2,5 \times$ GGN i/ili istodobna infekcija hepatitisom B i/ili C na početku antiretrovirusne terapije, povezane su s povećanim rizikom jetrenih nuspojava tijekom antiretrovirusne terapije općenito, uključujući režime koje sadrže nevirapin.

Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 na početku terapije nevirapinom, prethodno neliječenih, povezan je s povećanim rizikom nastanka jetrenih nuspojava. U žena je rizik simptomatskog oštećenja jetre, obično povezanog s osipom, tri puta viši nego u muškaraca (5,8% naspram 2,2%). Bolesnici obaju spolova prethodno neliječeni, a imaju detektibilnu HIV-1 RNA u plazmi i povišen broj CD4 na početku terapije nevirapinom imaju viši rizik simptomatskog oštećenja jetre uz nevirapin. U retrospektivnom pregledu uglavnom bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem od 50 kopija/ml ili više u plazmi, žene s brojem CD4 >250 stanica/mm³ imaju 12 puta viši rizik simptomatskih jetrenih nuspojava u usporedbi sa ženama s brojem CD4 <250 stanica/mm³ (11,0% naspram 0,9%). Povećan rizik primijećen je u muškaraca s detektibilnom HIV-1 RNA u plazmi i brojem CD4 >400 stanica/mm³ (6,3% naspram 1,2% za muškarce s brojem CD4 <400 stanica/mm³). Ovaj povećan rizik toksičnosti koji se temelji na broju CD4 nije uočen u bolesnika s nedetektabilnim (tj. < 50 kopija/ml) virusnim opterećenjem u plazmi.

Bolesnici moraju biti obaviješteni da su jetrene reakcije važan oblik toksičnosti nevirapina, što zahtijeva

pomno praćenje tijekom prvih 18 tjedana. Također moraju biti upoznati s činjenicom da, ako primijete simptome koji ukazuju na hepatitis, moraju prekinuti terapiju nevirapinom i odmah potražiti liječničku ocjenu, što uključuje i testove jetrenih funkcija.

Praćenje funkcije jetre

Klinički laboratorijski testovi, koji uključuju testove jetrene funkcije, izvode se prije početka terapije nevirapinom i u odgovarajućim intervalima tijekom terapije.

Prijavljeni su abnormalni rezultati testova jetrene funkcije uz primjenu nevirapina, a neki od njih u prvih nekoliko tjedana terapije.

Često se opisuju asimptomatska povišenja jetrenih enzima, što ne predstavlja nužno kontraindikaciju za primjenu nevirapina. Asimptomatska povišenja GGT-a nije kontraindikacija za nastavak terapije.

Jetrene testove treba ponavljati svaka dva tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, u trećem mjesecu i zatim redovito nakon toga. Praćenje jetrenih testova je potrebno ukoliko se kod bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na hepatitis i/ili preosjetljivost.

Ako su AST ili ALT $\geq 2,5$ x GGN prije ili tijekom liječenja, testovi jetre moraju se pratiti češće na redovitim liječničkim kontrolama. Nevirapin se ne smije primjenjivati na bolesnicima koji imaju AST ili ALT > 5 x GGN prije početka liječenja sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN (vidjeti dio 4.3).

Liječnici i bolesnici moraju pažljivo pratiti pojavu prodromalnih znakova ili nalaza hepatitisa, kao što su anoreksija, mučnina, žutica, bilirubinurija, aholična stolica, hepatomegalija ili osjetljivost jetre. U slučaju pojave navedenih simptoma, bolesnike je potrebno upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć.

Ako se AST ili ALT povise na > 5 x GGN tijekom liječenja, terapija nevirapinom se mora smjesta prekinuti. Ako se AST i ALT vrte na početne vrijednosti te ako bolesnik nema kliničkih znakova ili simptoma hepatitisa, osipa, općih simptoma ili drugih nalaza koji ukazuju na disfunkciju organa, moguće je ponovo uvesti nevirapin na temelju analize svakog pojedinog slučaja, s početnom dozom od 200 mg/dan u trajanju od 14 dana, iza čega slijedi 400 mg/dan. U ovakvim slučajevima potrebno je češće praćenje jetrenih funkcija. Ako se ponovo pojave abnormalnosti u funkciji jetre, terapija nevirapinom mora se trajno prekinuti.

Ako dođe do pojave kliničkog hepatitisa karakteriziranog anoreksijom, mučninom, povraćanjem, ikterusom i poremećajima laboratorijskih nalaza (kao što su umjerene ili teške abnormalnosti u testovima jetrenih funkcija (isključujući GGT)), trajno se mora obustaviti terapija nevirapinom. Viramune se ne smije ponovo primjenjivati na bolesnicima kojima je terapija bila trajno prekinuta zbog kliničkog hepatitisa uzrokovanog nevirapinom.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Viramune nije ustanovljena u bolesnika s već značajnim podležećim poremećajima jetre. Viramune je kontraindiciran u bolesnika s teškim jetrenim poremećajima (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički rezultati ukazuju da je nužan oprez kada se nevirapin primjenjuje bolesnicima s umjerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh B). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom su pod povećanim rizikom od teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo obratite pozornost na važne informacije i o tim lijekovima.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te moraju biti praćeni prema standardnoj praksi. Ako postoje dokazi pogoršanja bolesti jetre u ovih bolesnika, nužno je razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Ostala upozorenja

Postekspozicijska profilaksa: Teška hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre koje zahtijeva transplataciju, prijavljena je u osoba koje nisu inficirane HIV-om, a koje su primale višekratne doze Viramunea u svrhu postekspozicijske profilakse (PEP), što nije odobrena indikacija primjene. Ne postoje posebne studije o primjeni Viramunea u indikaciji PEP-a, osobito u smislu trajanja liječenja, te se stoga takva primjena izričito ne preporučuje.

Kombinirana terapija nevirapinom u bolesnika inficiranih HIV-1 nije kurativna; bolesnici i dalje mogu osjećati smetnje povezane s uznapredovalom HIV-1 infekcijom, uključujući oportunističke infekcije.

Hormonska kontracepcija, osim one koja se temelji na primjeni depo-pripravaka medroksiprogesteron-acetata, ne smije biti jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune, s obzirom da nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi. Iz tog razloga i radi smanjenja rizika od prijenosa HIV-a, preporučuje se barijerna kontracepcija (npr. kondomi). Nadalje, kada žene u postmenopauzi primjenjuju hormonsku nadomjesnu terapiju tijekom primjene nevirapina, potrebno je pratiti terapijski učinak.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće klinički liječiti.

U kliničkim ispitivanjima Viramune je bio povezan s porastom HDL-kolesterola i ukupnim poboljšanjem omjera ukupnog i HDL-kolesterola. Međutim, u odsustvu specifičnih ispitivanja, klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nadalje, nije se pokazalo da Viramune izaziva poremećaje glukoze.

Osteonekroza: Premda je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili nakon dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (tzv. CART). Bolesnici trebaju potražiti medicinski savjet ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljno kliničko stanje ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije tipično su opažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, opće i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Potrebna je ocjena svih simptoma upale, a liječenje se određuje, prema potrebi. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) također su prijavljeni u uvjetima imunološke reaktivacije; međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave.

Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i nevirapina. Nadalje, ne preporučuje se kombinacija sljedećih tvari s Viramuneom: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (u kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (u kombinaciji s ritonavirovom), fosamprenavir (ako se primjenjuje istovremeno uz nisku dozu ritonavira) (vidjeti dio 4.5).

Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudin, a osobito pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV-bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod takvih bolesnika potrebno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.

Preosjetljivost

Saharoza: Viramune oralna suspenzija sadrži 150 mg saharoze u 1 ml. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol: Viramune oralna suspenzija sadrži 162 mg sorbitola u 1 ml. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primati ovaj lijek.

Metil i propilparahidroksibenzoati: Viramune oralna suspenzija sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat, koji mogu izazvati alergijsku reakciju (moguće odgođenu).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nevirapin je induktor CYP3A i potencijalno CYP2B6, s maksimalnom indukcijom koja se događa unutar 2-4 tjedna nakon početka terapije višestrukom dozom.

Tvari koji koriste ovaj metabolički put mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s nevirapinom. Pažljivo praćenje terapijske učinkovitosti lijekova koji se metaboliziraju putem P450 preporučuje se kada se uzimaju u kombinaciji s nevirapinom.

Na apsorpciju nevirapina ne utječu hrana, antacidi, ili lijekovi koji su formulirani s alkalnim puferima.

Podaci o interakcijama prikazani su, ako su dostupni, kao geometrijska srednja vrijednost s 90%-tnim intervalom pouzdanosti (90% CI), NO = Nije određeno, ↑ = Povećano, ↓ = Smanjeno, ↔ = Bez učinka

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcije	Preporuke s obzirom na istodobnu primjenu
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>NRTI-i</i>		
Didanozin 100-150 mg 2x/dan	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} NO Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Emtricitabin	Emtricitabin nije inhibitor CYP 450 enzima u ljudi.	Viramune i emtricitabin se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Abakavir	Abakavir nije inhibirao izoforme citokroma P450 u mikrosomima ljudske jetre.	Viramune i abakavir se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Lamivudin 150 mg 2x/dan	Bez promjena vidljivog klirensa i volumena distribucije lamivudina što ukazuje na odsustvo indukcijskog učinka nevirapina na klirens lamivudina.	Lamivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

Stavudin 30/40 mg 2x/dan	Stavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C_{min} NO Stavudin C_{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: u usporedbi s povijesnom kontrolom, razine su nepromijenjene.	Stavudin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tenofovir 300 mg 1x/svaki dan	Razine tenofovira u plazmi ostaju nepromijenjene kada se primjenjuje istodobno s nevirapinom. Razine nevirapina u plazmi nisu bile promijenjene istodobnom primjenom tenofovira.	Tenofovir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Zidovudin 100-200 mg 3x/dan	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{min} NO Zidovudin C_{max} \downarrow 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin nije imao učinke na farmakokinetiku nevirapina.	Zidovudin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudine te posebno pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod tih bolesnika nužno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.
NNRTI-i		
Efavirenz 600 mg 1xsvaki dan	Efavirenz AUC \downarrow 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} \downarrow 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} \downarrow 0,88 (0,77-1,01)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta i Viramunea (vidjeti dio 4.4) zbog dodatne toksičnosti i izostanka koristi u smislu djelotvornosti u odnosu na sam NNRTI (za rezultate 2 NN ispitivanja, vidjeti dio 5.1).
Etravirin	Istodobna primjena etravirina s nevirapinom može izazvati značajno smanjenje koncentracija etravirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka etravirina.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin	Interakcije nisu ispitivane.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

<i>Inhibitori proteaza</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x/dan 400/100 mg 1x/dan	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (u usporedbi s 300/100 mg bez nevirapina)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavir/ritonavira i Viramunea (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dan	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Fosamprenavir 1400 mg 2x/dan	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena fosamprenavira i Viramunea, ako se fosamprenavir ne primjenjuje u kombinaciji istodobno s ritonavinom (vidjeti dio 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2x/dan	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir i Viramune mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2x/dan	<p><u>Odrasli bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Povišenje doze lopinavir/ritonavira na 533/133 mg (4 kapsule) ili 500/125 mg (5 tableta s 100/25 mg svaka) dvaput dnevno s hranom preporučuje se u kombinaciji s Viramuneom. Prilagodba doze Viramunea nije potrebna pri istodobnoj primjeni s lopinavirom.

Lopinavir/ritonavir (oralna otopina) 300/75 mg/m ² 2x/dan	<u>Pedijatrijski bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Za djecu, povišenje doze lopinavir/ritonavira na 300/75 mg/m ² dvaput dnevno s hranom treba razmotriti kada se primjenjuje u kombinaciji s Viramuneom osobito za bolesnike u kojih se sumnja na smanjenu podložnost na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x/dan	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Istodobne primjena ritonavira ne vodi do klinički značajne promjene u razinama nevirapina u plazmi.	Ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Sakvinavir/ritonavir	Ograničeni podaci dostupni za meke želatinaste kapsule sakvinavira pojačane ritonavirirom ne ukazuju na klinički značajnu interakciju između sakvinavira pojačanog ritonavirirom i nevirapinom	Sakvinavir/ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x/dan	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija. Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja faze IIA na bolesnicima inficiranih HIV-om pokazali su klinički beznačajno 20%-tno smanjenje C _{min} tipranavira.	Tipranavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI ULAZA		
Enfuvirtid	Zbog metaboličkog puta ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između enfuvirtida i nevirapina.	Enfuvirtid i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Maravirok 300 mg 1x/dan	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} NO Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) u usporedbi s povijesnom kontrolom Koncentracije nevirapina nisu mjerene, ne očekuje se učinak.	Maravirok i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI INTEGRAZE		
Elvitegravir/kobicistat	Interakcije nisu ispitivane. Kobicistat, inhibitor citokroma P450 3A, značajno inhibira jetrene enzime kao i druge metaboličke puteve. Stoga bi istodobna primjena vjerojatno rezultirala promijenjenim vrijednostima kobicistata i Viramunea u plazmi.	Istodobna primjena Viramunea s elvitegravirirom u kombinaciji s kobicistatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Raltegravir	Nisu dostupni klinički podaci. Zbog	Raltegravir i Viramune mogu se

400 mg 2x/dan	metaboličkog puta raltegravira ne očekuju se interakcije.	istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg 2x/dan	Klaritromicin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH klaritromicin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klaritromicin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klaritromicin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Izloženost klaritromicinu bila je značajno smanjena, a izloženost 14-OH metabolitu povećana. S obzirom da aktivni metabolit klaritromicina ima smanjenu aktivnost protiv <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , ukupna aktivnost protiv patogena se može promijeniti. Potrebno je razmotriti alternative klaritromicinu, kao što je azitromicin. Preporučuje se pomno praćenje funkcije jetre.
Rifabutin 150 ili 300 mg 1x/dan	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Prijavljeno je klinički beznačajno povećanje vidljivog klirensa nevirapina za 9% u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Bez značajnog učinka na rifabutin i srednje vrijednosti PK parametra Viramunea. Rifabutin i Viramunea mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Međutim, zbog velike interindividualne varijabilnosti neki bolesnici imaju veliko povećanje izlaganja rifabutinu pa rizik toksičnosti rifabutina može biti povećan. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni.
Rifampicin 600 mg 1x/ dan	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C _{min} NO Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i Viramunea (vidjeti dio 4.4). Liječnici koji trebaju liječiti bolesnike istodobno inficiranih tuberkulozom koji se liječe Viramuneom mogu, umjesto toga, razmotriti istodobnu primjenu rifabutina.
ANTIFUNGI		
Flukonazol 200 mg 1x/dan	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin: izloženost ↑100% u usporedbi s povijesnim podacima kada je nevirapin primjenjivan sam.	Zbog rizika od povećanog izlaganja Viramuneu, nužan je oprez ako se lijekovi primjenjuju istodobno, a bolesnici se moraju pomno pratiti.

Itrakonazol 200 mg 1x/ dan	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: nije bilo značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima nevirapina.	Povišenje doze itrakonazola mora se razmotriti kada se istodobno primjenjuju ova dva lijeka.
Ketokonazol 400 mg 1x/ dan	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} NO Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: razine u plazmi ↑ 1,15-1,28 u usporedbi s povijesnom kontrolom	Ne preporučuje se istodobna primjena ketokonazola i Viramunea (vidjeti dio 4.4).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B IC		
Adefovir	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja pokazali su slab antagonizam nevirapina s adefovirom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Adefovir nije utjecao na neku od čestih CYP izoformi za koje se zna da su uključene u metabolizam lijeka u ljudi te se izlučuje renalnim putem. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova.	Adefovir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Entekavir	Entekavir nije supstrat, induktor ili inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta entekavira, ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Entekavir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Interferoni (pegilirani interferoni alfa 2a i alfa 2b)	Interferoni nemaju poznat učinak na CYP 3A4 ili 2B6. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Interferoni i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Ribavirin	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja su pokazali slab antagonizam nevirapina s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450 i ne postoje dokazi iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin inducira jetrene enzime. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Ribavirin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Telbivudin	Telbivudin nije supstrat, induktor niti inhibitor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta telbivudina ne	Telbivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

	očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: nije viđen značajan učinak na PK-parametre cimetidina. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTITROMBOTICI		
Varfarin	Interakcije između nevirapina i antitrombotika varfarina su kompleksne, s potencijalom za povećanje i za smanjenje vremena koagulacije, kada se primjenjuju istodobno.	Mora se osigurati pomno praćenje antikoagulacijskih razina.
KONTRACEPTIVI		
Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA) 150 mg svaka 3 mjeseca	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Istodobna primjena Viramunea nije promijenila učinke ovulacijske supresije DMPA. DMPA i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Etinil estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C_{min} NO EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Oralni hormonski kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune (vidjeti dio 4.4). Odgovarajuće doze hormonskih kontraceptiva (oralni ili drugi oblici primjene), osim DMPA, u kombinaciji s Viramuneom nisu utvrđene s obzirom na neškodljivost i djelotvornost.
Noretindron (NET) 1,0 mg 1x/ dan	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C_{min} NO NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETICI/OPIOIDI		
Doziranje metadona za pojedinog bolesnika	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C_{min} NO Metadon C_{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Bolesnici na metadonskoj terapiji održavanja, a koji započinju terapiju Viramuneom treba pratiti radi znakova apstinencije te sukladno tome prilagoditi dozu metadona.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Razina nevirapina u serumu može se sniziti uz istodobnu primjenu biljnih pripravka gospine trave (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog indukcijskog učinka lijeka gospine trave na metabolizirajuće enzime i/ili transportne proteine.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu i Viramune ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, valja provjeriti koncentracije nevirapina i ako je moguće broj virusnih razina te prekinuti primjenu gospine trave. Nakon prekida uzimanja gospine trave razine nevirapina mogu se povisiti pa može biti potrebna prilagodba doze Viramunea.

		Inducirajući učinak se može održati najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja gospinom travom.
--	--	--

Ostale informacije:

Metaboliti nevirapina: Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da dapson, rifabutin, rifampicin i trimetoprim/sulfametoksazol nisu utjecali na stvaranje hidrosiliranih metabolita nevirapina, dok su ketokonazol i eritromicin značajno inhibirali stvaranje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi oralni kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontrole začeca jer nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Trenutno dostupni podaci o primjeni nevirapina u trudnica ne ukazuju na potencijal za uzrokovanje malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Reproductivna ispitivanja na gravidnim ženama štakora i kunića nisu ukazala na teratogeni potencijal (vidjeti dio 5.3). Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja trudnica. Stoga je nužan oprez u propisivanju Viramunea trudnicama (vidjeti dio 4.4). S obzirom da je hepatotoksičnost češća u žena s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ s detektabilnim HIV-1 RNA u plazmi (50 ili više kopija/ml), ova stanja moraju biti uzeta u obzir prilikom odluke o terapiji (vidjeti dio 4.4). Nema dovoljno dokaza za zaključak da je odsutnost povećanog rizika toksičnosti viđena u prethodno liječenih žena, na početku primjene nevirapina, s nedektabilnim virusnim opterećenjem (manje od 50 kopija HIV-1/ml u plazmi) i s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ također odnosi i na trudnice. Sva randomizirana ispitivanja nevirapina eksplicitno nisu uključivala trudnice, a osim toga, trudnice su tek sporadično zastupljene i u kohortnim ispitivanjima i metaanalizama.

Dojenje

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod štakora su uočeni poremećaji plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne postoje specifična ispitivanja o sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja Viramuneom mogu dobiti nuspojave, kao što je umor. Stoga se preporuča oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik osjeti umor mora izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom Viramuneom u svim kliničkim studijama bile su osip, alergijske reakcije, hepatitis, abnormalni nalazi testova jetrene funkcije, mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, umor, vrućica, glavobolja i mijalgija.

Postmarketinško iskustvo ukazuje da su najozbiljnije nuspojave Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, teški hepatitis/zatajenje jetre i reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima poput vrućice, artralgijske, mijalgije i limfadenopatije, uz visceralne poremećaje poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega. Prvih 18 tjedana liječenja predstavljaju kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljeno je da sljedeće nuspojave mogu biti uzročno povezane s primjenom Viramunea. Procjena učestalosti temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja o nuspojavama za koje se smatra da su povezane s liječenjem Viramuneom.

Učestalost nuspojava klasificirana je prema sljedećim definicijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često granulocitopenija
Manje često anemija

Poremećaji imunološkog sustava

Često preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju)
Manje često anafilaktička reakcija
Rijetko reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome

Poremećaji živčanog sustava

Često glavobolja

Poremećaji probavnog sustava

Često mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, proljev

Poremećaji jetre i žuči

Često hepatitis (uključujući tešku i po život opasnu hepatotoksičnost) (1,9%)
Manje često žutica
Rijetko fulminantni hepatitis (koji može biti fatalan)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često osip (12,5%)
Manje često Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (koji mogu biti fatalni) (0,2%), angioedem, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često artralgija, mijalgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često vrućica, umor

Pretrage

Često abnormalni testovi jetrene funkcije (povišena alanin-aminotransferaza; povišene transaminaze; povišena aspartat-aminotransferaza; povišena gama-glutamilttransferaza; povišeni jetreni enzimi; hipertransaminazemija)
Manje često snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišeni krvni tlak

Opis odabranih nuspojava

U studiji 1100.1090 iz kojeg potječe većina prijavljenih nuspojava (n=28), bolesnici na placebo imali su višu incidenciju događaja granulocitopenije (3,3%) nego bolesnici na nevirapinu (2,5%).

Anafilaktičke reakcije identificirane su u postmarketinškom praćenju, ali nisu opažene u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Učestalost je procijenjena iz statističkih proračuna baziranih na ukupnom broju bolesnika izloženih nevirapinu u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n=2718).

Snižene vrijednosti fosfora u krvi i povišeni krvni tlak su opaženi su u u kliničkim ispitivanjima uz istodobnu primjenu tenofovira/emtricitabina.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i razina lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u kombinaciji primjene nevirapina s drugim antiretrovirusnim lijekovima: pankreatitis, periferna neuropatija i trombocitopenija. Ove nuspojave su obično povezane s drugim antiretrovirusnim lijekovima te se mogu očekivati kada se nevirapin primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, nije izgledna povezanost ovih nuspojava s liječenjem nevirapinom. Rijetko su prijavljeni slučajevi sindroma hepato-renalnog zatajenja.

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART), može doći do pojave upalne reakcije do asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ove nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Koža i potkožna tkiva

Najčešća klinička toksičnost nevirapina je osip, a osip koji se pripisuje Viramuneu uz kombiniranu terapiju u kontroliranim ispitivanjima događa se kod 12,5 %.

Osipi su obično blage do umjerene makulopapulamo eritematozno izbijanje kožnih promjena, s ili bez svrbeža, na trupu, licu i ekstremitetima. Prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, angioedem i urtikarija). Osip se pojavljuje samostalno ili u sklopu reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, poput, vrućice, artralgijske, mijalgije i limpadenopatije, te visceralne poremećaje, poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega.

Teške i po život opasne kožne reakcije dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi slučajeva SJS-a, TEN-a i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome. Većina teških osipa dogodila se unutar prvih 6 tjedana liječenja i pojedini slučajevi su zahtijevali hospitalizaciju, a jedan bolesnik je bio podvrgnut kirurškoj intervenciji (vidjeti dio 4.4).

Jetra i žuč

Najčešći opaženi poremećaji laboratorijskih testova su povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, GGT, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu. Najčešća su bila asimptomatska povišenja razina GGT-a. Prijavljeni su slučajevi žutice. Prijavljeni su i slučajevi hepatitisa (teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom) u bolesnika liječenih nevirapinom. Najbolji prediktor teškog jetrenog poremećaja jesu povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja. Prvih 18 tjedana liječenja je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Na temelju iskustva kliničkog ispitivanja s 361 pedijatrijskim bolesnikom, od kojih je većina primala kombinirano liječenje sa zidovudinom i/ili didanozinom, najčešće prijavljene nuspojave povezane s nevirapinom bile su slične onima opaženih u odraslih osoba. Granulocitopenija je bila češće opažena u djece. U otvorenom kliničkom ispitivanju (ACTG 180) granulocitopenija povezana s lijekom opažena je u 5/37 (13,5%) bolesnika. U ACTG-u 245, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, učestalost teške granulocitopenije povezane s lijekom bila je 5/305 (1,6%). U ovoj skupini prijavljeni su izolirani slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili sindroma prijelaza Stevens-Johnsonovog sindroma u toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot pri predoziranju nevirapinom. Prijavljeni su slučajevi predoziranja Viramuneom dozama koje variraju od 800 do 6000 mg na dan do 15 dana. Bolesnici su dobili edeme, *erythema nodosum*, umor, vrućicu, glavobolju, nesanicu, mučninu, plućne infiltrate, osip, vrtoglavicu, povraćanje, povišenje transaminaza i smanjenje težine. Svi ovi učinci povukli su se nakon prekida terapije nevirapinom.

Pedijatrijska populacija

Prijavljen je jedan slučaj teškog slučajnog predoziranja novorođenčeta. Unešena doza bila je 40 puta viša od preporučene doze od 2 mg/kg/dan. Opažene su blaga izolirana neutropenija i hiperlaktatemija, koje su spontano nestale unutar jednog tjedna bez kliničkih komplikacija. Nakon jedne godine, razvoj djeteta ostao je normalan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamična svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG01.

Mehanizam djelovanja

Nevirapin je NNRTI HIV-a-1. Nevirapin je nekompetitivan inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze, ali nema biološki značajan inhibitory učinak na HIV-2 reverznu transkriptazu ili na eukariotske DNA-polimeraze α , β , γ , ili δ .

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Nevirapin ima medijan EC_{50} vrijednosti (koncentracija koja postiže 50% inhibicije) od 63 nM protiv HIV-1 niza izolata skupine M podtipova A, B, C, D, F, G, i H te cirkulirajućih rekombinantnih oblika CRF01_AE, CRF02_AG i CRF12_BF koja se reciplira u kulturi ljudskih embrionalnih bubrenih stanica 293. Slične vrijednosti EC_{50} dobivene su i kada je antivirusna aktivnost nevirapina mjerena u mononuklearnim stanicama iz periferne krvi, makrofagima iz monocita ili limfoblastoidnoj staničnoj liniji. U staničnim kulturama protiv skupine O HIV-izolata ili HIV-2 izolata nevirapin nije imao antivirusnu aktivnost.

In vitro, nevirapin u kombinaciji s efavirenzom pokazuje snažni antagonizam anti-HIV-1 aktivnosti (vidjeti dio 4.5) te s inhibitorom proteaza ritonavirum ili inhibitorom fuzije enfurvitidom rezultira aditivnim do antagonističkim učinkom. Kombinacije nevirapina s inhibitorima proteaze, amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sakvinavirom i tipranavirom te s NRTI-ima, abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom i zidovudinom rezultiraju aditivnim do sinergističkom antivirusnom aktivnošću. Lijekovi protiv hepatitisa B, adefovir i hepatitisa C, ribavirin, *in vitro* antagoniziraju anti-HIV-1 aktivnost nevirapina.

Rezistencija

Izolati HIV-a-1 sa smanjenom osjetljivošću (100–250 puta) na nevirapin uočeni su u staničnim kulturama. Genotipska analiza pokazala je mutacije u HIV-1-RT genu Y181C i/ili V106A ovisno o

virusnom soju i staničnoj liniji. Vrijeme do pojave otpornosti nevirapina u staničnoj kulturi nije se promijenilo kada se selekcija sojeva temeljila na kombinaciji nevirapina i nekoliko drugih NNRTI-a.

Genotipska analiza izolata dobivenih od bolesnika prethodno liječenih, a dobili su virološki neuspjeh (n=71) liječenja nevirapinom jednom dnevno (n=25) ili dvaput dnevno (n=46) u kombinaciji s lamivudinom i stavudinom tijekom 48 tjedana, pokazala je da su izolati iz 8/25 odnosno 23/46 bolesnika sadržavali jednu ili više od sljedećih supstitucija združenih s rezistencijom NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

Ukrižena rezistencija

Brza pojava sojeva HIV-a s ukriženom rezistencijom na NNRTI opažena je *in vitro*. Nakon virološkog neuspjeha nevirapina, očekuje se ukrižena rezistencija na efavirenz. Ovisno o rezultatima testova rezistencije, u takvim se slučajevima liječenje može nastaviti kombinacijom koja sadrži etravirin. Ukrižena rezistencija na nevirapin i inhibitore proteaza HIV-a, inhibitore integraza HIV-a ili inhibitore ulaska HIV-a nije vjerojatna budući da ti lijekovi djeluju na različite enzime. Također, potencijal ukrižene reaktivnosti nevirapina i NRTI je nizak budući da se ti lijekovi vežu na različita mjesta na reverznoj transkriptazi.

Klinički rezultati

Viramune je ispitivan i u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i u liječenju bolesnika prethodno liječenih drugim anti-HIV lijekovima.

Liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Studija 2NN

2 NN – studija dvostrukih nenukleozida) je randomizirana, otvorena, multicentrična, prospektivna studija u kojoj su uspoređena dva NNRTI-a – nevirapin i efavirenz – kao monoterapija u usporedbi s njihovom kombinacijom.

1216 bolesnika prethodno neliječenih antiretrovirusnim lijekovima s HIV-1 RNA u plazmi >5000 kopija/ml primali su Viramune 400 mg jednom dnevno, Viramune 200 mg dvaput dnevno, efavirenz 600 mg jednom dnevno ili Viramune (400 mg) i efavirenz (800 mg) jednom dnevno, plus stavudin i lamivudin tijekom 48 tjedana.

Primarni ishod, terapijski neuspjeh, definiran je kao sniženje plazmatske razine HIV-1 RNA tijekom prvih 12 tjedana ili nalaza dva uzastopna mjerenja koja pokazuju više od 50 kopija/ml nakon 24 tjedana liječenja ili progresija bolesti.

Medijan dobi bio je 34 godine, a oko 64% bolesnika bili su muškarci, medijan broja CD4 stanica bio je 170 i 190 stanica po mm³ u skupini na Viramuneu dvaput dnevno i skupini na efavirenz. Nije bilo značajnih razlika u demografiji i početnim vrijednostima između liječenih skupina.

Predodređena primarna djelotvornost liječenih skupina bila je uspoređena između Viramunea dvaput dnevno i efavirena.

Nevirapin u režimu doziranja dva puta dnevno i režim doziranja efavirena nisu se značajno razlikovali (p=0,091) u smislu djelotvornosti mjerene terapijskim neuspjehom ili nekom od komponenti terapijskog neuspjeha, uključujući virološki neuspjeh.

Istodobna primjena nevirapina (400 mg) i efavirena (800 mg) bila je povezana s najvišom učestalošću kliničkih nuspojava i najvišom stopom terapijskog neuspjeha (53,1%). Kako kombinacija nevirapina i efavirena nije imala dodatnu djelotvornost, a učestalost nuspojava bila je viša nego za svaki lijek zasebno, ova se kombinacija ne preporučuje.

Dvadeset posto bolesnika u skupini na nevirapinu dvaput dnevno i 18% bolesnika na efavirenz imalo je najmanje jednu kliničku nuspojavu 3. ili 4. stupnja. Klinički hepatitis prijavljen kao klinička nuspojava dogodio se u 10 (2,6%) bolesnika na nevirapinu dvaput dnevno i u 2 (0,5%) bolesnika na

efavirenu. Udio bolesnika s najmanje jednim laboratorijskim nalazom povezanim s oštećenjem jetre stupnja 3 ili 4 bio je 8,3% za nevirapin primijenjen dvaput dnevno, a 4,5% za efavirenz. Među bolesnicima koji su imali laboratorijske nalaze oštećenja jetre stupnja 3 ili 4, udio onih koji su bili istodobno inficirani s virusom hepatitisa B ili C bio je 6,7% odnosno 20,0% u skupini koja je dobivala nevirapin dvaput dnevno, odnosno 5,6% i 11,1% u skupini koja je dobivala efavirenz.

Trogodišnje praćenje bolesnika u 2NN studiji

U ovoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji uspoređena je antivirusna djelotvornost Viramunea i efavirenta u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom tijekom 3 godine u bolesnika koji su sudjelovali u 2NN studiji, od 49. do 144. tjedna. U studiji su sudjelovali bolesnici koji su u 48. tjednu 2NN ispitivanja, kada je ispitivanje završeno još uvijek bili na pod aktivnim praćenjem te su nastavili liječenje u klinici uključenoj u studiju. Primarni ishodi ispitivanja (postotak bolesnika s neuspjelim liječenjem), sekundarni ishodi ispitivanja i osnovna terapija bili su slični kao i u originalnom 2NN ispitivanju.

Ispitivanje je pokazalo dugotrajan odgovor na Viramune tijekom najmanje 3 godine, te je dokazana ekvivalencija, unutar granice 10% između Viramunea 200 mg dvaput dnevno i efavirenta u pogledu neuspjeha liječenja. Dva se liječenja nisu statistički razlikovala niti u primarnim ($p=0,92$) niti u sekundarnim ishodima ispitivanja.

Studije o liječenju bolesnika koji su prethodno bili liječeni

NEFA studija

NEFA je prospektivno, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo opcije liječenja za bolesnike koji su s prethodnog liječenja inhibitorima proteaza prebačeni na Viramune, efavirenz ili abakavir, a pri tome su imali nedetektabilno opterećenje virusa u plazmi.

Uključeno je 460 odraslih koji su prethodno uzimali dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze i najmanje jedan inhibitor proteaza i koji su tijekom najmanje 6 prethodnih mjeseci imali razine HIV-1 RNA <200 kopija/ml te su prebačeni na Viramune (155 bolesnika), efavirenz (156) ili abakavir (149). Primarni ishod ispitivanja bila je smrt, progresija u sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) ili porast razina HIV1 RNA do 200 kopija ili više po ml.

Vjerojatnost postizanja primarnog ishoda nakon 12 mjeseci liječenja, procjena po Kaplan-Meieru, bila je 10% za Viramune, 6% za efavirenz i 13% za abakavir ($p=0,10$ prema ITT analizi).

Ukupna incidencija nuspojava bila je značajno niža (61 bolesnik, ili 41%) u skupini na abakaviru nego u skupini na nevirapinu (83 bolesnika ili 54%) ili skupini na efavirentu (89 bolesnika ili 57%). Značajno manje bolesnika u skupini na abakaviru (9 bolesnika ili 6%) nego u skupini na nevirapinu (26 bolesnika ili 17%) ili skupini na efavirentu (27 bolesnika ili 17%) prekinulo je uzimanje lijeka zbog nuspojava.

Perinatalni prijenos

Provedena su brojna ispitivanja primjene Viramunea u smislu perinatalnog prijenosa, a najznačajnije je HIVNET 012. Ovo ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje prijenosa uz jednokratnu dozu nevirapina (13,1 % ($n=310$) u skupini na Viramuneu u odnosu na 25,1% ($n=308$) u skupini s ultrakratkom primjenom zidovudina ($p=0,00063$)). Monoterapija Viramuneom je povezana s razvojem rezistencije na NNRTI. Jednokratna doza nevirapina kod majki ili djece može dovesti do smanjene djelotvornosti ako se režim liječenja HIV-a nevirapinom uvodi kasnije, u roku od 6 mjeseci ili kraćem spomenutim bolesnicima. Kombinacija drugih antiretrovirusnih lijekova s jednokratnom dozom nevirapina smanjuje pojavnost rezistencije na nevirapin. Kada su dostupni drugi antiretrovirusni lijekovi, režim liječenja s jednokratnom dozom Viramunea se mora kombinirati s dodatnim učinkovitim antiretrovirusnim lijekovima (u skladu s preporukama međunarodno priznatih smjernica).

Klinički značaj ovih podataka u europskim populacijama nije utvrđen. Nadalje, u slučaju kada se Viramune primjenjuje kao jednokratna doza radi prevencije vertikalnog prijenosa infekcije HIV-om 1, ne može se isključiti rizik od hepatotoksičnosti u majke i djeteta.

Pedijatrijska populacija

Rezultati analize studije BI 1100.1368 provedena u Južnoj Africi, potvrdila je da se doze nevirapina od 4/7 mg/kg i 150 mg/m² dobro podnose i da su učinkovite u liječenju prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika. Znatno poboljšanje postotka CD4⁺ stanica opaženo je tijekom 48. tjedna u obje skupine. Također, oba režima doziranja bila su učinkovita u smanjenju virusnog opterećenja. U ovom 48-tjednom ispitivanju nisu opaženi neočekivani sigurnosni problemi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost Viramune tableta usporedna je bioraspoloživosti oralne suspenzije, te se mogu primjenjivati naizmjenično s oralnom suspenzijom u dozama do 200 mg.

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene nevirapin se dobro apsorbira (>90%) u zdravih dobrovoljaca i odraslih s HIV-1 infekcijom. Apsolutna bioraspoloživost u 12 zdravih odraslih osoba nakon jednokratne doze bila je $93 \pm 9\%$ (srednja vrijednost SD) za tabletu od 50 mg i $91 \pm 8\%$ za oralnu otopinu. Vršne koncentracije nevirapina u plazmi od $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) postignute su 4 sata nakon jednokratne doze od 200 mg. Nakon višekratnih doza, vršne koncentracije nevirapina izgleda da povećavaju linearnost doza u rasponu od 200 do 400 mg/dan. Literaturni podaci temeljeni na 20 HIV-om inficiranih bolesnika ukazuju na stanje dinamičke ravnoteže C_{max} od $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) i C_{min} od $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) te AUC od $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$) u bolesnika koji uzimaju 200 mg nevirapina dvaput dnevno. Drugi objavljeni podaci idu u prilog ovim zaključcima. Dugotrajna djelotvornost najizglednija je u bolesnika u kojih vrijednosti nevirapina prelaze $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribucija: Nevirapin je lipofilan i u osnovi nije ioniziran pri fiziološkom pH. Nakon intravenske primjene u zdravih odraslih osoba volumen distribucije nevirapina (V_{dss}) bio je $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, ukazujući na široku distribuciju nevirapina. Nevirapin dobro prolazi placentu i nađen je u majčinom mlijeku. Nevirapin je oko 60% vezan na proteine plazme pri plazmatskim koncentracijama u rasponu 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracije nevirapina u cerebrospinalnom likvoru ljudi ($n=6$) bile su 45% ($\pm 5\%$) plazmatskih koncentracija; ovaj omjer otprilike je jednak frakciji koja nije vezana na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija: *In vivo* i *in vitro* ispitivanja u ljudi s pripravcima humanih jetrenih mikrosoma pokazuju da se nevirapin opsežno oksidativno biotransformira posredstvom metabolizma citokroma P450 u nekoliko hidroksiliranih metabolita. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da je oksidativni metabolizam nevirapina primarno posredovan izoenzimima iz obitelji CYP3A, iako drugi izoenzimi mogu imati sekundarnu ulogu. U studiji na osam zdravih muških dobrovoljaca koji su primali nevirapin 200 mg dvaput dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, a zatim su primili jednokratnu dozu od 50 mg ¹⁴C-nevirapina, povrat radioaktivnosti iznosio je otprilike $91,4 \pm 10,5\%$. Nevirapin je izlučen primarno urinom ($81,3 \pm 11,1\%$), a tek u manjoj mjeri stolicom ($10,1 \pm 1,5\%$). Više od 80% radioaktivnosti u urinu otpadalo je na konjugate glukuronida hidroksiliranih metabolita. Stoga, metabolizam citokroma P450, konjugacija s glukuronidom i izlučivanje glukuronidnih metabolita urinom predstavljaju primarni put biotransformacije i eliminacije nevirapina u ljudi. Samo mali dio (< 5%) radioaktivnosti u urinu (koji predstavlja <3% ukupne doze) otpada na neizmijenjeni lijek; stoga izlučivanje neizmijenjenog lijeka bubregom ima tek neznatnu ulogu u eliminaciji neizmijenjenog lijeka.

Pokazalo se da nevirapin inducira jetrene citokrom P450 metaboličke enzime. Farmakokinetička autoindukcija karakterizirana je povećanjem vidljivog oralnog klirensa nevirapina za 1,5-2 puta kako se liječenje nastavlja od jednokratne doze do doziranja od 200-400 mg/dan tijekom dva do četiri tjedna. Autoindukcija također rezultira odgovarajućim smanjenjem terminalne faze poluvijeka nevirapina u plazmi s oko 45 sati (jednokratna doza) na oko 25-30 sati nakon višestrukog doziranja 200-400 mg/dan.

Oštećenje bubrega: U odnosu na bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina, CLcr, >80 ml/min) (n=8), bolesnici s blagom ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), umjerenom ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min), teškom ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) ili terminalnom bubrežnom disfunkcijom (dijalizirani) (n=23) nisu se razlikovali u pogledu farmakokinetike nevirapina. Međutim, u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću koja zahtijeva dijalizu tijekom jednodnevnog ekspozicijskog razdoblja AUC nevirapina bio je za 43,5% smanjen. Došlo je do akumulacije hidroksi metabolita nevirapina u plazmi. Rezultati ukazuju da bi nadomještanje terapije nevirapina s dodatnih 200 mg Viramunea nakon svake dijalize pomoglo uklanjanju učinka dijalize na klirens nevirapina. Inače, bolesnici s $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze Viramunea.

Oštećenje jetre: Provedeno je ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u 46 bolesnika s blagom (n=17; Ishak indeks 1-2), umjerenom (n=20; Ishak indeks 3-4), ili teškom (n=9; Ishak indeks 5-6, Child Pugh A u 8 bolesnika, za jednoga Child Pugh indeks nije primjenjiv) fibrozom jetre kao mjerom oštećenja jetre.

Ispitivani bolesnici dobivali su antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala Viramune u dozi od 200 mg dvaput dnevno u trajanju najmanje od 6 tjedana prije uzimanja uzoraka za farmakokinetičku analizu, a medijan trajanja terapije bio je 3,4 godine. U ovoj studiji, izloženost farmakokinetici višestruke doze nevirapina i pet oksidativnih metabolita nije se mijenjala.

Međutim, otprilike 15% tih bolesnika s fibrozom jetre imalo je koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala iznad 9000 ng/ml (2 puta više od uobičajenih prosječnih na kraju dozirnog intervala). Bolesnici s oštećenjem jetre trebali bi se pažljivo pratiti u svrhu dokaza toksičnih učinaka induciranih lijekom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima nevirapina od 200 mg u jednokratnoj dozi u HIV-negativnih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), primijećen je značajan porast AUC nevirapina u jednog Child-Pugh B bolesnika s ascitesom, što upućuje da bolesnici s pogoršanjem jetrene funkcije i ascitesom mogu biti pod rizikom akumulacije nevirapina u sistemskoj cirkulaciji. S obzirom da nevirapin inducira svoj vlastiti metabolizam višestrukim doziranjem, ovo ispitivanje jednokratnom dozom ne može odražavati utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku višestrukih doza (vidjeti dio 4.4).

Spol i starije osobe

Podaci za 1077 bolesnika (391 žena) uključenih umultinacionalnu studiju 2NN iskorišteni su za populacijsku farmakokinetičku analizu. Ukupni klirens nevirapina u žena bio je za 13,8% niži nego u muških bolesnika. Razlika se ne smatra klinički značajnom. S obzirom da ni tjelesna težina niti indeks tjelesne mase (BMI) nisu utjecali na klirens nevirapina, učinak spola ne može se objasniti veličinom tijela. Smatra se da se farmakokinetika nevirapina u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ne mijenja ovisno o dobi (između 19-68 godina) ili rasi (crnci, Hispanci ili bijelci). Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika iznad 65 godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici nevirapina potječu iz dva velika izvora: 48-tjedno pedijatrijsko ispitivanje u Južnoj Africi (BI 1100.1368) u koje je bilo uključeno 123 HIV-1-pozitivna, antiretrovirusno prethodno neliječena bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina; i skupna analiza pet studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG), uključujući protokole 495 bolesnika u dobi od 14 dana do 19 godina.

Farmakokinetički podaci za 33 bolesnika (dob 0,77–13,7 godina) u skupini u kojoj se intenzivno uzimalo uzorke, pokazali se da se klirens nevirapina povećava s dobi sukladno povećanju površine tijela. Doziranje 150 mg/m² dvaput dnevno (nakon uvodna dva tjedna s dozom od 150 mg/m² jednom dnevno) omogućilo je prosječne koncentracije na kraju dozirnog intervala u rasponu od 4 do 6 µg/ml (kako je i planirano, s obzirom na podatke od odraslih). Nadalje, opažene koncentracije nevirapina na kraju doziranog intervala bile su usporedive među dvjema metodama.

Skupna analiza studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG) protokoli 245, 356, 366, 377, i 403 omogućila je i procjenu pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 mjeseca (n=17). Opažene koncentracije nevirapina u plazmi bile su unutar raspona opaženih u odraslih i u preostalom dijelu pedijatrijske populacije, ali su više varirale između bolesnika, pogotovo u drugom mjesecu života.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onog opaženog u kliničkim ispitivanjima na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. U ispitivanjima kancerogenosti, nevirapin je inducirao tumore jetre u štakora i miševa. Ti su nalazi najvjerojatnije posljedica snažne indukcije jetrenih enzima nevirapinom, a ne zbog genotoksičnog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karbomer
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
sorbitol
saharoza
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Lijek se mora upotrijebiti unutar 6 mjeseci od otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s dvodijelnim zatvaračem sigurnim za djecu (vanjski dio od bijelog polietilena, unutarnji dio od polipropilena), s pokrovom od polietilena. Svaka boca sadrži 240 ml oralne suspenzije.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu:

Prije primjene Viramune oralnu suspenziju treba nježno protresti. Potrebne volumene doziranja potrebno je mjeriti pomoću dozirne štrcaljke. Viramune oralna suspenzija se mora upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon prvog otvaranja boce.

Zbrinjavanje:

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg nevirapina (u bezvodnom obliku).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Žute, ovalne i bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem. Tablete s produljenim oslobađanjem imaju približan promjer od 9,3x19,1 mm, s utisnutom oznakom V04 na jednoj i simbolom tvrtke na drugoj strani. Tablete s produljenim oslobađanjem se ne smiju dijeliti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Viramune je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih, adolescenata i djece s HIV-1 infekcijom u dobi tri i više godina koji mogu gutati tablete (vidjeti dio 4.2).

Tablete s produljenim oslobađanjem nisu prikladne za 14-dnevnu uvodnu fazu za bolesnike koji počinju terapiju nevirapinom. Primjenjuju se druge formulacije nevirapina, kao što su tablete s trenutnim oslobađanjem ili oralna suspenzija (vidjeti dio 4.2).

Većina iskustava s Viramuneom odnosi se na kombinaciju s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI-i). Odabir daljnje terapije nakon Viramunea mora se zasnivati na kliničkom iskustvu i testiranju rezistencije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Viramune moraju primjenjivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza Viramunea za bolesnike koji počinju terapiju nevirapinom je jedna 200 mg tableta s trenutnim oslobađanjem dnevno tijekom prvih 14 dana (ovo uvodno razdoblje je potrebno s obzirom da primijećeno smanjuje učestalost osipa), a nakon toga jedna 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno, u kombinaciji s najmanje dva dodatna antiretrovirusna lijeka.

Bolesnici koji su trenutno na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno:

Bolesnici koji su već na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima mogu se prebaciti na Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima bez uvodnog razdoblja Viramunea s trenutnim oslobađanjem.

Viramune se kombinira s najmanje dva dodatna antiretrovirusna lijeka. U istovremenim terapijama, potrebno je slijediti preporuke proizvođača.

U slučaju propuštene doze, ako je prošlo manje od 12 sati od kada je propuštena, onda bolesnik treba uzeti sljedeću dozu čim je prije moguće. Ako je prošlo više od 12 sati, treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi tri i više godina i adolescenti

Prema preporukama u pedijatrijskoj primjeni Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem također mogu uzimati djeca, prema režimu doziranja za odrasle, ako imaju

- ≥ 8 godina starosti i 43,8 kg ili više ili
- < 8 godina starosti i 25 kg ili više ili
- Imaju tjelesnu površinu 1,17 m² ili iznad prema Mostellerovoj formuli.

Djeca mlađa od tri godine

Sigurnost i djelotvornost Viramune tableta s produljenim oslobađanjem kod djece u dobi manje od 3 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnicima mlađim od 3 godine i svim drugim skupinama po dobi, tjelesnoj težini i BSA dostupno je doziranje oralne suspenzije s trenutnim oslobađanjem (molimo, pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka).

Na što treba paziti u doziranju

Ukupna dnevna doza niti u jednom trenutku tijekom liječenja ne smije prelaziti 400 mg za svakog bolesnika. Bolesnike je potrebno upozoriti da je Viramune potrebno uzeti svaki dan kako je propisao liječnik.

Bolesnici koji razviju osip tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja ne smiju počinjati liječenje Viramune tabletama s produljenim oslobađanjem dok se osip ne riješi. Izolirani slučajevi osipa moraju se pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Jednokratni dnevni režim doziranja Viramunea s trenutnim oslobađanjem u uvodnom razdoblju ne smije trajati dulje od 28 dana, kada je potrebno uvesti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika od nedostatne ekspozicije lijeku i razvoja rezistencije.

Bolesnici koji prekinu doziranje nevirapina na dulje od 7 dana moraju ponovno početi s preporučenim režimom doziranja uz dvotjedno uvodno razdoblje primjene Viramunea s trenutnim oslobađanjem.

Postoje toksičnosti koje zahtijevaju prekid terapije Viramuneom (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrega

Odraslim bolesnicima s disfunkcijom bubrega kojima je potrebna dijaliza preporučuje se dodatna doza od 200 mg nevirapina s trenutnim oslobađanjem nakon svakog liječenja dijalizom. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 20 ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze; vidjeti dio 5.2. Kod pedijatrijskih bolesnika s bubrežnom disfunkcijom koji su podvrgnuti dijalizi preporučuje se dodatna doza Viramune oralne suspenzije ili tableta s trenutnim oslobađanjem nakon svake dijalize, što čini 50 % preporučene dnevne doze Viramune oralne suspenzije ili tableta s trenutnim oslobađanjem koji mogu pomoći neutralizirati učinke dijalize na klirens nevirapina. Viramune tablete s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane na bolesnicima s disfunkcijom bubrega te stoga treba primjenjivati Viramune s trenutnim oslobađanjem.

Oštećenje jetre

Nevirapin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Viramune tablete s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane na bolesnicima s oštećenjem jetre te se treba primjenjivati Viramune s trenutnim oslobađanjem.

Način primjene

Tablete s produljenim oslobađanjem trebaju se uzeti s tekućinom, te se ne smiju lomiti ili žvakati. Viramune se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ponovna primjena u bolesnika u kojih je prethodno liječenje trajno prekinuto zbog teškog osipa, osipa popraćenog općim simptomima, reakcije preosjetljivosti ili kliničkog hepatitisa zbog nevirapina.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) ili osobe koje su u fazi prije liječenja imali AST ili ALT > 5 x gornja granica normale (GGN) sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN.

Ponovna primjena u bolesnika koji su već imali AST ili ALT > 5 x GGN tijekom terapije nevirapinom došlo je do ponovne pojave abnormalnosti jetrene funkcije nakon ponovne primjene nevirapina (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracija u plazmi te smanjenih kliničkih učinaka nevirapina (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Viramune se primjenjuje samo s najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka (vidjeti dio 5.1).

Viramune se ne smije primjenjivati u obliku monoterapije aktivnim antiretrovirusnim lijekom, jer monoterapija bilo kojim antiretrovirusnim lijekom rezultira virusnom rezistencijom.

Prvih 18 tjedana terapije nevirapinom je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje bolesnika kako bi se otkrila mogućnost pojava teških i po život opasnih kožnih reakcija (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)) i ozbiljni hepatitis/zatajenje jetre. Rizik jetrenih poremećaja i kožnih reakcija najveći je tijekom prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik od jetrenih poremećaja postoji i nakon ovog razdoblja te treba nastaviti praćenje u redovitim intervalima. Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 ($> 250/\text{mm}^3$ u odraslih žena i $>400/\text{mm}^3$ u odraslih muškaraca) imaju na početku terapije nevirapinom i povišeni rizik jetrenih nuspojava ako pri tome bolesnici imaju HIV-1 RNA u plazmi – tj. koncentraciju ≥ 50 kopija/ml. S obzirom na slučajeve teške i po život opasne hepatotoksičnosti opažene u kontroliranim i nekontroliranim studijama, uglavnom u bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem u plazmi od 50 kopija/ml ili više, primjena nevirapina ne smije se početi u odraslih žena s brojem CD4 većim od 250 stanica/ mm^3 ili u odraslih muškaraca s brojem CD4 stanica većim od 400 stanica/ mm^3 koji imaju detektibilan HIV 1-RNA u plazmi, osim ako moguće koristi ne nadilaze rizike.

U nekim slučajevima, ozljeda jetre može napredovati unatoč prekidu liječenja. Bolesnici u kojih se razvijaju znaci ili simptomi hepatitisa, teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti moraju prekinuti primjenu nevirapina i odmah potražiti liječničku pomoć. Primjena nevirapina ne smije se ponovo započeti nakon teških jetrenih i kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

Nužno je strogo se pridržavati doze, osobito tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja (vidjeti dio 4.2).

Kožne reakcije

Teške i po život opasne kožne reakcije, uključujući smrtne ishode, dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uglavnom tijekom prvih 6 tjedana terapije. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije preosjetljivosti karakterizirane osipom, općim simptomima i visceralnim poremećajima. Bolesnici moraju biti intenzivno praćeni tijekom prvih 18 tjedana liječenja. Bolesnike treba pomno pratiti u slučaju pojave izoliranog osipa. Liječenje nevirapinom mora se trajno prekinuti u bolesnika kod kojih se pojavi teški osip ili osip popraćen općim simptomima (kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u mišićima ili zglobovima ili opće loše stanje), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu. Primjena nevirapina se mora trajno prekinuti u svakog bolesnika kod kojeg se pojavi reakcija preosjetljivosti (karakterizirana osipom s općim simptomima, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega), vidjeti dio 4.4.

Primjena Viramune u dozama višim od preporučenih može povećati učestalost i ozbiljnost kožnih reakcija, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Opažena je rabdomioliza u bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama povezanim s primjenom Viramunea.

Istodobna primjena prednizona (40 mg/dan prvih 14 dana primjene Viramunea) nije smanjila incidenciju osipa povezanog s nevirapinom, a može biti povezana s povećanjem incidencije i težine osipa tijekom prvih 6 tjedana terapije nevirapinom.

Prepoznati su određeni faktori rizika za razvoj ozbiljnih kožnih reakcija; oni uključuju propuste provođenja početnog doziranja od 200 mg dnevno tijekom uvodnog razdoblja te dugog odgađanja javljanja liječniku nakon pojave početnih simptoma. Pokazalo se da su žene rizičnija skupina od muškaraca za razvoj osipa, bez obzira primaju li terapiju nevirapinom ili primaju terapiju koja ne sadrži nevirapin.

Bolesnike je potrebno upozoriti da je osip važna manifestacija toksičnosti nevirapina. Također ih je potrebno upozoriti da odmah obavijeste liječnika o pojavi osipa te na taj način izbjegnu odgodu savjetovanja s liječnikom nakon pojave prvih simptoma. Većina osipa povezanih s nevirapinom

pojavljaju se unutar prvih 6 tjedana od početka terapije. Stoga, bolesnici moraju biti pomno praćeni zbog pojave osipa tijekom tog perioda.

Bolesnike također treba upozoriti da se u slučaju pojave osipa, tijekom 14.dnevnog uvodnog razdoblja liječenja Viramuneom s trenutnim oslobađanjem, ne smiju uvoditi Viramune tablete s produljenim oslobađanjem dok se ne riješi osip. Režim doziranja jednom dnevno Viramune tableta s produljenim oslobađanjem ne smije trajati dulje od 28 dana te je tada potrebno odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika od nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije virusa.

Svaki bolesnik koji dobije težak osip ili osip popraćen općim simptomima kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u zglobovima i mišićima ili opća malaksalost mora prekinuti terapiju lijekom i odmah potražiti liječničku pomoć. U tih se bolesnika terapija nevirapinom ne smije ponovo započinjati.

Ako se u bolesnika sumnja na osip povezan nevirapinom, moraju se učiniti testovi jetrene funkcije. Bolesnici s umjerenim do teškim elevacijama (AST ili ALT $>5 \times$ GGN) moraju trajno obustaviti terapiju nevirapinom.

Ako dođe do pojave reakcije preosjetljivosti, karakterizirane osipom s općim simptomima kao što su vrućica, artralgija, mijalgija i limfadenopatija, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega, terapija nevirapinom mora se trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi (vidjeti dio 4.3).

Jetrene reakcije

Teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom, dogodila se u bolesnika liječenih nevirapinom. Prvih 18 tjedana liječenja predstavlja kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje. Rizik od jetrenih reakcija najveći je u prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik se nastavlja nakon ovog razdoblja te je potrebno nastaviti praćenje u čestim intervalima tijekom liječenja.

Rabdomioliza povezana s primjenom nevirapina opažena je u bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama.

Povišene razine AST ili ALT-a $\geq 2,5 \times$ GGN i/ili istodobna infekcija hepatitisom B i/ili C na početku antiretrovirusne terapije, povezane su s povećanim rizikom jetrenih nuspojava tijekom antiretrovirusne terapije općenito, uključujući režime koje sadrže nevirapin.

Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 na početku terapije nevirapinom, prethodno neliječenih, povezan je s povećanim rizikom nastanka jetrenih nuspojava. U žena je rizik simptomatskog oštećenja jetre, obično povezanog s osipom, tri puta viši nego u muškaraca (5,8% naspram 2,2%). Bolesnici obaju spolova prethodno neliječeni, a imaju detektibilnu HIV-1 RNA u plazmi i povišen broj CD4 na početku terapije nevirapinom imaju viši rizik simptomatskog oštećenja jetre uz nevirapin. U retrospektivnom pregledu uglavnom bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem od 50 kopija/ml ili više u plazmi, žene s brojem CD4 >250 stanica/mm³ imaju 12 puta viši rizik simptomatskih jetrenih nuspojava u usporedbi sa ženama s brojem CD4 <250 stanica/mm³ (11,0% naspram 0,9%). Povećan rizik primijećen je u muškaraca s detektibilnom HIV-1 RNA u plazmi i brojem CD4 >400 stanica/mm³ (6,3% naspram 1,2% za muškarce s brojem CD4 <400 stanica/mm³). Ovaj povećan rizik toksičnosti koji se temelji na broju CD4 nije uočen u bolesnika s nedetektibilnim (tj. < 50 kopija/ml) virusnim opterećenjem u plazmi.

Bolesnici moraju biti obaviješteni da su jetrene reakcije važan oblik toksičnosti nevirapina, što zahtijeva pomno praćenje tijekom prvih 18 tjedana. Također moraju biti upoznati s činjenicom da, ako primijete simptome koji ukazuju na hepatitis, moraju prekinuti terapiju nevirapinom i odmah potražiti liječničku ocjenu, što uključuje testove jetrenih funkcija.

Praćenje funkcije jetre

Klinički laboratorijski testovi, koji uključuju testove jetrene funkcije, izvode se prije početka terapije nevirapinom i u odgovarajućim intervalima tijekom terapije.

Prijavljeni su abnormalni rezultati testova jetrene funkcije uz primjenu nevirapina, a neki od njih u prvih nekoliko tjedana terapije.

Često se opisuju asimptomatska povišenja jetrenih enzima, što ne predstavlja nužno kontraindikaciju za primjenu nevirapina. Asimptomatska povišenja GGT-a nije kontraindikacija za nastavak terapije.

Jetrene testove treba ponavljati svaka dva tjedna tijekom prvih 2 mjeseca liječenja, u trećem mjesecu i zatim redovito nakon toga. Praćenje jetrenih testova je potrebno ukoliko se kod bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na hepatitis i/ili preosjetljivost.

Nema potrebe za promjenom režima praćenja za bolesnike koji su već bili na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno, a prebacuju se na Viramune s produljenim oslobađanjem jednom dnevno.

Ako su AST ili ALT $\geq 2,5$ x GGN prije ili tijekom liječenja, testovi jetre moraju se pratiti češće na redovitim liječničkim kontrolama. Nevirapin se ne smije primjenjivati na bolesnicima koji imaju AST ili ALT > 5 x GGN prije početka liječenja sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini < 5 x GGN (vidjeti dio 4.3).

Liječnici i bolesnici moraju pažljivo pratiti pojavu prodromalnih znakova ili nalaza hepatitisa, kao što su anoreksija, mučnina, žutica, bilirubinurija, aholična stolica, hepatomegalija ili osjetljivost jetre. U slučaju pojave navedenih simptoma, bolesnike je potrebno upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć.

Ako se AST ili ALT povise na > 5 x GGN tijekom liječenja, terapija nevirapinom se mora odmah prekinuti. Ako se AST i ALT vrate na početne vrijednosti te ako bolesnik nema kliničkih znakova ili simptoma hepatitisa, osipa, općih simptoma ili drugih nalaza koji ukazuju na disfunkciju organa, moguće je ponovo uvesti nevirapin na temelju analize svakog pojedinog slučaja, s početnom dozom Viramunea s trenutnim oslobađanjem jednom dnevno u trajanju od 14 dana, iza čega slijedi Viramune tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. U ovakvim slučajevima potrebno je češće praćenje jetrenih funkcija. Ako se ponovo pojave abnormalnosti u funkciji jetre, terapija nevirapinom mora se trajno prekinuti.

Ako dođe do pojave kliničkog hepatitisa karakteriziranog anoreksijom, mučninom, povraćanjem, ikterusom i poremećajima laboratorijskih nalaza (kao što su umjerene ili teške abnormalnosti u testovima jetrenih funkcija (isključujući GGT)), trajno se mora obustaviti terapija nevirapinom. Viramune se ne smije ponovo primjenjivati na bolesnicima kojima je terapija bila trajno prekinuta zbog kliničkog hepatitisa uzrokovanog nevirapinom.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Viramune nije ustanovljena u bolesnika s već značajnim podležećim poremećajima jetre. Viramune je kontraindiciran u bolesnika s teškim jetrenim poremećajima (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički rezultati ukazuju da je nužan oprez kada se nevirapin primjenjuje bolesnicima s umjerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh B). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom su pod povećanim rizikom od teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo obratite pozornost na važne informacije i o tim lijekovima.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te moraju biti praćeni prema standardnoj praksi. Ako postoje dokazi pogoršanja bolesti jetre u ovih bolesnika, nužno je razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Ostala upozorenja

Postekspozicijska profilaksa: Teška hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre koje zahtijeva transplataciju, prijavljena je u osoba koje nisu inficirane HIV-om, a koje su primale višekratne doze Viramunea u svrhu postekspozicijske profilakse (PEP), što nije odobrena indikacija primjene. Ne postoje posebne studije o primjeni Viramunea u indikaciji PEP-a, osobito u smislu trajanja liječenja, te se stoga takva primjena izričito ne preporučuje.

Kombinirana terapija nevirapinom u bolesnika inficiranih HIV-1 virusom nije kurativna; bolesnici i dalje mogu osjećati smetnje povezane s uznapredovalom HIV-1 infekcijom, uključujući oportunističke infekcije.

Hormonska kontracepcija, osim one koja se temelji na primjeni depo-pripravaka medroksiprogesteron-acetata, ne smije biti jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune, s obzirom da nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi. Iz tog razloga i radi smanjenja rizika od prijenosa HIV-a, preporučuje se barijerna kontracepcija (npr. kondomi). Nadalje, kada žene u postmenopauzi primjenjuju hormonsku nadomjesnu terapiju tijekom primjene nevirapina, potrebno je pratiti terapijski učinak.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće klinički liječiti.

U kliničkim ispitivanjima Viramune je bio povezan s porastom HDL-kolesterola i ukupnim poboljšanjem omjera ukupnog i HDL-kolesterola. Međutim, u odsustvu specifičnih ispitivanja, klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nadalje, nije se pokazalo da Viramune izaziva poremećaje glukoze.

Osteonekroza: Premda je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili nakon dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (tzv. CART). Bolesnici trebaju potražiti medicinski savjet ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljno kliničko stanje ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije tipično su opažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, opće i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Potrebna je ocjena svih simptoma upale, a liječenje se određuje prema potrebi. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) također su prijavljeni u uvjetima imunološke reaktivacije; međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave.

Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i nevirapina. Nadalje, ne preporučuje se kombinacija sljedećih tvari s Viramuneom: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (u kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (u kombinaciji s ritonavinom), fosamprenavir (ako se primjenjuje istovremeno uz nisku dozu ritonavira) (vidjeti dio 4.5).

Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudin, a osobito pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV-bolešću, su pod

povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod takvih bolesnika potrebno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.

Laktoza: Viramune tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 400 mg laktoze u maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Neki su bolesnici prijavili pojavu ostataka u stolici koji mogu nalikovati čitavim tabletama. Do sada se, na osnovi dostupnih podataka, nije pokazalo da bi ovo utjecalo na terapijski odgovor.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeći podaci dobiveni su iz primjene Viramune tableta s trenutnim oslobađanjem, ali smatraju se primjenjivima na sve oblike doziranja.

Nevirapin je induktor CYP3A i potencijalno CYP2B6, s maksimalnom indukcijom koja se događa unutar 2-4 tjedna nakon početka terapije višestrukom dozom.

Tvari koji koriste ovaj metabolički put mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s nevirapinom. Pažljivo praćenje terapijske učinkovitosti lijekova koji se metaboliziraju putem P450 preporučuje se kada se uzimaju u kombinaciji s nevirapinom.

Na apsorpciju nevirapina ne utječu hrana, antacidi, ili lijekovi koji su formulirani s alkalnim puferima.

Podaci o interakcijama prikazani su, ako su dostupni, kao geometrijska srednja vrijednost s 90%-tnim intervalom pouzdanosti (90% CI), NO = Nije određeno, ↑ = Povećano, ↓ = Smanjeno, ↔ = Bez učinka

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcije	Preporuke s obzirom na istodobnu primjenu
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>NRTI-i</i>		
Didanozin 100-150 mg 2x/dan	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} NO Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Emtricitabin	Emtricitabin nije inhibitor CYP 450 enzima u ljudi.	Viramune i emtricitabin se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Abakavir	Abakavir nije inhibirao izoforme citokroma P450 u mikrosomima ljudske jetre.	Viramune i abakavir se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Lamivudin 150 mg 2x/dan	Bez promjena vidljivog klirensa i volumena distribucije lamivudina što ukazuje na odsustvo indukcijskog učinka nevirapina na klirens lamivudina.	Lamivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

Stavudin 30/40 mg 2x/dan	Stavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C_{min} NO Stavudin C_{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: u usporedbi s povijesnom kontrolom, razine su nepromijenjene.	Stavudin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tenofovir 300 mg 1x/svaki dan	Razine tenofovira u plazmi ostaju nepromijenjene kada se primjenjuje istodobno s nevirapinom. Razine nevirapina u plazmi nisu bile promijenjene istodobnom primjenom tenofovira.	Tenofovir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Zidovudin 100-200 mg 3x/dan	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{min} NO Zidovudin C_{max} \downarrow 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin nije imao učinke na farmakokinetiku nevirapina.	Zidovudin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudine te posebno pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod tih bolesnika nužno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.
NNRTI-i		
Efavirenz 600 mg 1xsvaki dan	Efavirenz AUC \downarrow 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} \downarrow 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} \downarrow 0,88 (0,77-1,01)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza i Viramunea (vidjeti dio 4.4) zbog dodatne toksičnosti i izostanka koristi u smislu djelotvornosti odnosu na sam NNRTI (za rezultate 2NN ispitivanja vidjeti dio 5.1 Viramune formulacije s trenutnim oslobađanjem).
Etravirin	Istodobna primjena etravirina s nevirapinom može izazvati značajno smanjenje koncentracija etravirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka etravirina.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin	Interakcije nisu ispitivane.	Istodobna primjena Viramunea s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

<i>Inhibitori proteaza</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x/dan 400/100 mg 1x/dan	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (u usporedbi s 300/100 mg bez nevirapina)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavir/ritonavira i Viramunea (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dan	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Fosamprenavir 1400 mg 2x/dan	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena fosamprenavira i Viramunea, ako se fosamprenavir ne primjenjuje u kombinaciji istodobno s ritonavinom (vidjeti dio 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2x/dan	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir i Viramune mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2x/dan	<p><u>Odrasli bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Povišenje doze lopinavir/ritonavira na 533/133 mg (4 kapsule) ili 500/125 mg (5 tableta s 100/25 mg svaka) dvaput dnevno s hranom preporučuje se u kombinaciji s Viramuneom. Prilagodba doze Viramunea nije potrebna pri istodobnoj primjeni s lopinavirom.

Lopinavir/ritonavir (oralna otopina) 300/75 mg/m ² 2x/dan	<u>Pedijatrijski bolesnici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Za djecu, povišenje doze lopinavir/ritonavira na 300/75 mg/m ² dvaput dnevno s hranom treba razmotriti kada se primjenjuje u kombinaciji s Viramuneom osobito za bolesnike u kojih se sumnja na smanjenu podložnost na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x/dan	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Istodobna primjena ritonavira ne vodi do klinički značajne promjene u razinama nevirapina u plazmi.	Ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Sakvinavir/ritonavir	Ograničeni podaci dostupni za meke želatinaste kapsule sakvinavira pojačane ritonavirovom ne ukazuju na klinički značajnu interakciju između sakvinavira pojačanog ritonavirovom i nevirapinom	Sakvinavir/ritonavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x/dan	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija. Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja faze IIA na bolesnicima inficiranih HIV-om pokazali su klinički beznačajno 20%-tno smanjenje C _{min} tipranavira.	Tipranavir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI ULAZA		
Enfuvirtid	Zbog metaboličkog puta ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između enfuvirtida i nevirapina.	Enfuvirtid i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Maravirok 300 mg 1x/dan	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} NO Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) u usporedbi s povijesnom kontrolom Koncentracije nevirapina nisu mjerene, ne očekuje se učinak.	Maravirok i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
INHIBITORI INTEGRAZE		
Elvitegravir/kobicistat	Interakcije nisu ispitivane. Kobicistat, inhibitor citokroma P450 3A, značajno inhibira jetrene enzime kao i druge metaboličke puteve. Stoga bi istodobna primjena vjerojatno rezultirala promijenjenim vrijednostima kobicistata i Viramunea u plazmi.	Istodobna primjena Viramunea s elvitegravirovom u kombinaciji s kobicistatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Raltegravir 400 mg 2x/dan	Nisu dostupni klinički podaci. Zbog metaboličkog puta raltegravira ne očekuju se interakcije.	Raltegravir i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg 2x/dan	Klaritromicin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH klaritromicin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klaritromicin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klaritromicin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Izloženost klaritromicinu bila je značajno smanjena, a izloženost 14-OH metabolitu povećana. S obzirom da aktivni metabolit klaritromicina ima smanjenu aktivnost protiv <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , ukupna aktivnost protiv patogena se može promijeniti. Potrebno je razmotriti alternative klaritromicinu, kao što je azitromicin. Preporučuje se pomno praćenje funkcije jetre.
Rifabutin 150 ili 300 mg 1x/dan	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Prijavljeno je klinički beznačajno povećanje vidljivog klirensa nevirapina za 9% u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Bez značajnog učinka na rifabutin i srednje vrijednosti PK parametara Viramunea. Rifabutin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Međutim, zbog velike interindividualne varijabilnosti neki bolesnici imaju veliko povećanje izlaganja rifabutinu pa rizik toksičnosti rifabutina može biti povećan. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni.
Rifampicin 600 mg 1x/ dan	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C _{min} NO Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 u usporedbi s povijesnom kontrolom.	Ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i Viramunea (vidjeti dio 4.4). Liječnici koji trebaju liječiti bolesnike istodobno inficiranih tuberkulozom koji se liječe Viramuneom mogu, umjesto toga, razmotriti istodobnu primjenu rifabutina.

ANTIFUNGICI		
Flukonazol 200 mg 1x/dan	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin: izloženost ↑100% u usporedbi s povijesnim podacima kada je nevirapin primjenjivan sam.	Zbog rizika od povećanog izlaganja Viramuneu, nužan je oprez ako se lijekovi primjenjuju istodobno, a bolesnici se moraju pomno pratiti.
Itrakonazol 200 mg 1x/ dan	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: nije bilo značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima nevirapina.	Povišenje doze itrakonazola mora se razmotriti kada se istodobno primjenjuju ova dva lijeka.
Ketokonazol 400 mg 1x/ dan	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} NO Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: razine u plazmi ↑ 1,15-1,28 u usporedbi s povijesnom kontrolom	Ne preporučuje se istodobna primjena ketokonazola i Viramunea.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B IC		
Adefovir	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja pokazali su slab antagonizam nevirapina s adefovirom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Adefovir nije utjecao na neku od čestih CYP izoformi za koje se zna da su uključene u metabolizam lijeka u ljudi te se izlučuje renalnim putem. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova.	Adefovir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Entekavir	Entekavir nije supstrat, induktor ili inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta entekavira, ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Entekavir i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Interferoni (pegilirani interferoni alfa 2a i alfa 2b)	Interferoni nemaju poznat učinak na CYP 3A4 ili 2B6. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Interferoni i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Ribavirin	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja su pokazali slab antagonizam nevirapina s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450 i ne postoje dokazi iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin	Ribavirin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.

	inducira jetrene enzime. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	
Telbivudin	Telbivudin nije supstrat, induktor niti inhibitor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta telbivudina ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Telbivudin i Viramune se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: nije viđen značajan učinak na PK-parametre cimetidina. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTITROMBOTICI		
Varfarin	Interakcije između nevirapina i antitrombotika varfarina su kompleksne, s potencijalom za povećanje i za smanjenje vremena koagulacije, kada se primjenjuju istodobno.	Mora se osigurati pomno praćenje antikoagulacijskih razina.
KONTRACEPTIVI		
Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA) 150 mg svaka 3 mjeseca	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Istodobna primjena Viramunea nije promijenila učinke ovulacijske supresije DMPA. DMPA i Viramune mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Etilni estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C_{min} NO EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Oralni hormonski kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Viramune (vidjeti dio 4.4). Odgovarajuće doze hormonskih kontraceptiva (oralni ili drugi oblici primjene), osim DMPA, u kombinaciji s Viramuneom nisu utvrđene s obzirom na neškodljivost i djelotvornost.
Noretindron (NET) 1,0 mg 1x/ dan	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C_{min} NO NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETICI/OPIOIDI		
Doziranje metadona za pojedinog bolesnika	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C_{min} NO Metadon C_{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Bolesnici na metadonskoj terapiji održavanja, a koji započinju terapiju Viramuneom treba pratiti radi znakova apstinencije te sukladno tome prilagoditi dozu metadona.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Razina nevirapina u serumu može se sniziti uz istodobnu primjenu biljnih pripravka gospine trave (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog indukcijskog učinka	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu i Viramune ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima

	lijeka gospine trave na metabolizirajuće enzime i/ili transportne proteine.	gospinu travu, valja provjeriti koncentracije nevirapina i ako je moguće broj virusnih razina te prekinuti primjenu gospine trave. Nakon prekida uzimanja gospine trave razine nevirapina mogu se povisiti pa može biti potrebna prilagodba doze Viramunea. Inducirajući učinak se može održati najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja gospinom travom.
--	---	--

Ostale informacije:

Metaboliti nevirapina: Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da dapson, rifabutin, rifampicin i trimetoprim/sulfametoksazol nisu utjecali na stvaranje hidrosiliranih metabolita nevirapina, dok su ketokonazol i eritromicin značajno inhibirali njihovo stvaranje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi oralni kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontrole začeca jer nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Trenutno dostupni podaci o primjeni nevirapina u trudnica ne ukazuju na potencijal za uzrokovanje malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Reproductivna ispitivanja na gravidnim štakorima i kunićima nisu ukazala na teratogeni potencijal (vidi dio 5.3). Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja trudnica. Stoga je nužan oprez u propisivanju nevirapina trudnicama (vidjeti dio 4.4). S obzirom da je hepatotoksičnost češća u žena s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ s detektabilnim HIV-1 RNA u plazmi (50 ili više kopija/ml), ova stanja moraju biti uzeta u obzir prilikom odluke o terapiji (vidjeti dio 4.4). Nema dovoljno dokaza za zaključak da je odsutnost povećanog rizika toksičnosti viđen u prethodno liječenih žena, na početku primjene nevirapina, s nedektabilnim virusnim opterećenjem (manje od 50 kopija HIV-1/ml u plazmi) i s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm³ također odnosi i na trudnice. Sva randomizirana ispitivanja nevirapina eksplicitno nisu uključivala trudnice, a osim toga, trudnice su tek sporadično zastupljene i u kohortnim ispitivanjima i metaanalizama.

Dojenje

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima su uočeni poremećaji plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne postoje specifična ispitivanja o sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja nevirapinom mogu dobiti nuspojave, kao što je umor. Stoga se preporuča oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik osjeti umor mora izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom Viramuneom tableta s produljenim oslobađanjem u liječenju prethodno neliječenih bolesnika (uključujući uvodno razdoblje i liječenje formulacijom s trenutnim oslobađanjem) u kliničkom ispitivanju 1100.1486 (VERxVE) bile su osip, mučnina, abnormalnosti u testovima jetrene funkcije, glavobolja, umor, hepatitis, bol u abdomenu, proljev i pireksija. Nisu zabilježene nove nuspojave za Viramune tablete s produljenim oslobađanjem koje nisu prethodno opažene za Viramune tablete s trenutnim oslobađanjem i oralnu suspenziju.

Postmarketinško iskustvo ukazuje da su najteže nuspojave nevirapina Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, teški hepatitis/zatajenje jetre i reakcija na lijek uz eozinofiliju i opće simptome, karakterizirane osipom uz konstitucijske simptome poput vrućice, artralgijske, mijalgije i limfadenopatije, plus visceralne tegobe poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega. Prvih 18 tjedana liječenja predstavljaju kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti točku 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene sljedeće nuspojave mogu biti uzročno povezane s primjenom Viramune tableta s produljenim oslobađanjem. Dolje navedene učestalosti temelje se na neobrađenim stopama incidencije nuspojava opaženih u skupinama na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem (uvodno razdoblje, tablica 1) i Viramune s produljenim oslobađanjem (razdoblje randomizacije, razdoblje održavanja, tablica 2) iz kliničkog ispitivanja 1100.1486 s 1068 bolesnika izloženih Viramuneu na osnovnu terapiju tenofovirom/emricitabinom.

Učestalost nuspojava klasificirana je prema sljedećim definicijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Uvodno razdoblje na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često	granulocitopenija
Rijetko	anemija

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često	preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju), reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, anafilaktička reakcija
-------------	---

Poremećaji živčanog sustava

Često	glavobolja
-------	------------

Poremećaji probavnog sustava

Često	bol u abdomenu, mučnina, proljev
Manje često	povraćanje

Poremećaji jetre i žuči

Manje često	žutica, fulminantni hepatitis (može biti fatalan)
Rijetko	hepatitis (uključujući tešku i po život opasnu hepatotoksičnost) (0,09%)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često	osip (6,7%)
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (mogu biti fatalni) (0,2%), angioedem, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često artralgija, mialgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često umor, vrućica

Pretrage

Manje često abnormalni testovi jetrene funkcije (povišena alanin-aminotransferaza; povišene transaminaze; povišena aspartat-aminotransferaza; povišena gama-glutamilttransferaza; povišeni jetreni enzimi; hipertransaminazemija), snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišeni krvni tlak

Tablica 2: razdoblje održavanja Viramuneom s produljenim oslobađanjem

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često anemija, granulocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju), reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, anafilaktička reakcija

Poremećaji živčanog sustava

Često glavobolja

Poremećaji probavnog sustava

Često bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Manje često povraćanje, proljev

Poremećaji jetre i žuči

Često hepatitis (uključujući tešku i po život opasnu hepatotoksičnost) (1,6%)

Manje često žutica, fulminantni hepatitis (može biti fatalan)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Čest osip (5,7%)

Manje često Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (mogu biti fatalni) (0,6%), angioedem, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često artralgija, mialgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često umor

Manje često vrućica

Pretrage

Manje često abnormalni testovi jetrene funkcije (povišena alanin-aminotransferaza; povišene transaminaze; povišena aspartat-aminotransferaza; povišena gama-glutamilttransferaza; povišeni jetreni enzim; hipertransaminazemija), snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišeni krvni tlak

Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave prepoznate su u drugim ispitivanjima s nevirapinom ili u postmarketinškom razdoblju praćenja, ali nisu opažene u randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju 1100.1486.

S obzirom da granulocitopenija, reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, anafilaktička reakcija, žutica, fulminantni hepatitis (može biti fatalan), urtikarija, smanjene vrijednosti fosfora u krvi i povišeni krvni tlak tijekom uvodnog razdoblja Viramunea s trenutnim oslobađanjem nisu viđeni u ispitivanju 1100.1486, kategorija učestalosti je procijenjena iz statističkog izračuna ukupnog broja bolesnika izloženih nevirapinu s trenutnim oslobađanjem u uvodnom razdoblju randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja 1100.1486 (n= 1068).

Shodno tome, s obzirom da anemija, granulocitopenija, anafilaktička reakcija, žutica, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (može biti fatalna), angioedem, snižene vrijednosti fosfora u krvi i povišeni krvni tlak nisu viđeni tijekom razdoblja održavanja Viramune tabletama s produljenim oslobađanjem u ispitivanju 1100.1486, kategorija učestalosti procijenjena je iz statističkog izračuna na osnovi ukupnog broja bolesnika izloženih nevirapinu s produljenim oslobađanjem u razdoblju održavanja randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja 1100.1486 (n= 505).

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u kombinaciji primjene nevirapina s drugim antiretrovirusnim lijekovima: pankreatitis, periferna neuropatija i trombocitopenija. Ove nuspojave su obično povezane s drugim antiretrovirusnim lijekovima te se mogu očekivati kada se nevirapin primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, nije izgledna povezanost ovih nuspojava s liječenjem nevirapinom. Rijetko su prijavljeni slučajevi sindroma hepato-renalnog zatajenja.

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može doći do pojave upalne reakcije do asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, vrijeme do nastupa događaja varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ove nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4)

Koža i potkožna tkiva

Najčešća klinička toksičnost nevirapina je osip. Osipi su obično blage do umjerene makulopapularno eritematozno izbijanje kožnih promjena, s ili bez svrbeža, na trupu, licu i ekstremitetima. Prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, angioedem i urtikariju). Osip se pojavljuje samostalno ili u sklopu reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, poput, vrućice, artralgijske, mijalgije i limpadenopatije, te visceralne bolesti, poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega.

Teške i po život opasne kožne reakcije dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi slučajeva SJS-a, TEN-a i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome. Većina teških osipa dogodila se unutar prvih 6 tjedana liječenja i pojedini slučajevi su zahtijevali hospitalizaciju, a jedan bolesnik je bio podvrgnut kirurškoj intervenciji (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju 1100.1486 (VERxVE) "neliječeni" bolesnici antiretrovirusnom terapijom primali su uvodnu dozu Viramunea 200 mg s trenutnim oslobađanjem jednom dnevno tijekom 14 dana (n=1068) te su zatim randomizirani za Viramune 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno ili Viramune 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. Svi bolesnici primali su tenofovir + emtricitabin kao osnovnu terapiju. Podaci o sigurnosti uključivali su sve posjete bolesnika do trenutka kada je

posljednji bolesnik ispunio 144 tjedna ispitivanja. Ovo je također uključivalo podatke o sigurnosti za posjete bolesnika nakon 144 tjedna u „otvorenom“ produljenju (u koje su mogli biti uključeni bolesnici iz svih liječenih skupina koji su završili 144 tjedna „slijepe“ faze). Teški ili po život opasan osip koji se smatrao povezanim s liječenjem nevirapinom pojavio se kod 1,1 % bolesnika tijekom uvodnog razdoblja uz Viramune s trenutnim oslobađanjem. Teški osip pojavio se kod 1,4 % u skupinama na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem odnosno 0,2% u skupinama na Viramune s produljenim oslobađanjem, tijekom razdoblja randomizacije. U ispitivanju nisu prijavljeni događaji osipa koji su smatrani opasnim po život, a povezani su s Viramuneom, tijekom razdoblja randomizacije. Prijavljeno je šest slučajeva Stevens-Johnsonovog sindroma u ispitivanju, a svi osim jednog su se pojavili unutar prvih 30 dana liječenja nevirapinom.

U ispitivanju 1100.1526 (TRANxITION) bolesnici na dvokratnom dnevnom liječenju Viramuneom 200 mg s trenutnim oslobađanjem primijenjenim dvaput dnevno u minimalnom trajanju od 18 tjedana randomizirani su za Viramune 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno (n=295) ili za ostanak na liječenju Viramuneom s trenutnim oslobađanjem (n=148). U ovom ispitivanju, nije primijećen osip stupnja 3 ili 4 niti u jednoj liječenoj skupini.

Jetra i žuč

Najčešći opaženi poremećaji laboratorijskih testova su povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, GGT, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu. Najčešća su bila asimptomatska povišenja razina GGT-a. Prijavljeni su slučajevi žutice. Prijavljeni su i slučajevi hepatitisa (teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom) u bolesnika liječenih nevirapinom. Najbolji prediktor teškog jetrenog poremećaja jesu povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja. Prvih 18 tjedana liječenja je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju 1100.1486 (VERxVE), prethodno neliječeni bolesnici primali su uvodnu dozu Viramunea 200 mg s trenutnim oslobađanjem jednom dnevno u trajanju od 14 dana, a zatim su bili randomizirani za Viramune 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno ili Viramune 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. Svi bolesnici primali su tenofovir + emtricitabin kao osnovnu terapiju. Bili su uključeni bolesnici s brojem CD4 <250 stanica/mm³ za žene i <400 stanica/mm³ za muškarce. Podaci o potencijalnim simptomima jetrenih događaja u ovom ispitivanju su prikupljeni na prospektivan način. Podaci o sigurnosti uključuju sve posjete bolesnika do završetka 144 tjedna ispitivanja. Incidencija simptomatskih jetrenih događaja tijekom uvodnog razdoblja Viramunea s trenutnim oslobađanjem bila je 0,5 %. Nakon uvodnog razdoblja, incidencija simptomatskih jetrenih događaja bila je 2,4 % u skupini na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem te 1,6 % u skupini na Viramuneu s produljenim oslobađanjem. Zaključno je utvrđena usporediva incidencija simptomatskih jetrenih događaja među muškarcima i ženama uključenima u VERxVE ispitivanje.

U ispitivanju 1100.1526 (TRANxITION) nisu opaženi klinički jetreni događaji stupnja 3 ili 4 niti u jednoj liječenoj skupini.

Pedijatrijska populacija

Na temelju iskustva kliničkog ispitivanja s Viramune tabletama s trenutnim oslobađanjem i oralnom suspenzijom s 361 pedijatrijskim bolesnikom, od kojih je većina primala kombinirano liječenje sa zidovudinom i/ili didanozinom, najčešće prijavljene nuspojave povezane s nevirapinom bile su slične onima opaženih u odraslih osoba. Granulocitopenija je bila češće opažena u djece. U otvorenom kliničkom ispitivanju (ACTG 180) granulocitopenija povezana s lijekom opažena je u 5/37 (13,5%) bolesnika. U ACTG-u 245, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, učestalost teške granulocitopenije povezane s lijekom bila je 5/305 (1,6%). U ovoj skupini prijavljeni su izolirani slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili sindroma prijelaza Stevens-Johnsonovog sindroma u toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot pri predoziranju nevirapinom. Prijavljeni su slučajevi predoziranja Viramuneom s trenutnim oslobađanjem pri dozama koje variraju od 800 do 6000 mg na dan do 15 dana. Bolesnici su dobili edeme, *erythema nodosum*, umor, vrućicu, glavobolju, nesanicu, mučninu, plućne infiltrate, osip, vrtoglavicu, povraćanje, povišenje transaminaza i smanjenje težine. Svi ovi učinci povukli su se nakon prekida terapije nevirapinom.

Pedijatrijska populacija

Prijavljen je jedan slučaj teškog slučajnog predoziranja novorođenčeta. Unešena doza bila je 40 puta viša od preporučene doze od 2 mg/kg/dan. Opažene su blaga izolirana neutropenija i hiperlaktatemija, koje su spontano nestale unutar jednog tjedna bez kliničkih komplikacija. Nakon jedne godine, razvoj djeteta ostao je normalan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG01.

Mehanizam djelovanja

Nevirapin je NNRTI HIV-a-1. Nevirapin je nekompetitivan inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze, ali nema biološki značajan inhibitory učinak na HIV-2 reverznu transkriptazu ili na eukariotske DNA-polimeraze α , β , γ , ili δ .

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Nevirapin ima medijan EC_{50} vrijednosti (koncentracija koja postiže 50% inhibicije) od 63 nM protiv HIV-1 niza izolata skupine M podtipova A, B, C, D, F, G, i H te cirkulirajućih rekombinantnih oblika CRF01_AE, CRF02_AG i CRF12_BF koja se replicira u kulturi ljudskih embrionalnih bubrežnih stanica 293. U skupini od 2923 kliničkih izolata u kojima je dominirao podtip B HIV-1, srednja vrijednost EC_{50} bila je 90 nM. Slične vrijednosti EC_{50} dobivene su i kada je antivirusna aktivnost nevirapina mjerena u mononuklearnim stanicama iz periferne krvi, makrofagima iz monocita ili limfoblastoidnoj staničnoj liniji. U staničnim kulturama protiv skupine O HIV-izolata ili HIV-2 izolata nevirapin nije imao antivirusnu aktivnost.

In vitro, nevirapin u kombinaciji s efavirenzom pokazuje snažni antagonizam anti-HIV-1 aktivnosti (vidjeti dio 4.5) te s inhibitorom proteaza ritonavinom ili inhibitorom fuzije enfurvitidom rezultira aditivnim do antagonističkim učinkom. Kombinacije nevirapina s inhibitorima proteaze, amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sakvinavirom i tipranavirom te s NRTI-ima, abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom i zidovudinom rezultiraju aditivnim do sinergističkom antivirusnom aktivnošću. Lijekovi protiv hepatitisa B, adefovir i hepatitisa C, ribavirin, *in vitro* antagoniziraju anti-HIV-1 aktivnost nevirapina.

Rezistencija

Izolati HIV-a-1 sa smanjenom osjetljivošću (100–250 puta) na nevirapin uočeni su u staničnim kulturama. Genotipska analiza pokazala je mutacije u HIV-1-RT genu Y181C i/ili V106A ovisno o virusnom soju i staničnoj liniji. Vrijeme do pojave otpornosti nevirapina u staničnoj kulturi nije se promijenilo kada se selekcija sojeva temeljila na kombinaciji nevirapina i nekoliko drugih NNRTI-a.

Genotipska analiza izolata dobivenih od bolesnika prethodno neliječenih, a dobili su virološki neuspjeh (n=71) liječenja nevirapinom jednom dnevno (n=25) ili dvaput dnevno (n=46) u kombinaciji s lamivudinom i stavudinom tijekom 48 tjedana, pokazala je da su izolati iz 8/25 i 23/46 bolesnika saadržavali jednu ili više od sljedećih supstitucija združenih s rezistencijom NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

Genotipska analiza provedena je na izolatima dobivenima od 86 prethodno neliječenih bolesnika u liječenju antiretrovirusnom terapijom koji su se povukli iz ispitivanja VERxVE (1100.1486) nakon virološkog neuspjeha ("rebound"/povratni učinak, djelomični odgovor) ili zbog nuspojave ili zbog prolaznog povećanja virusnog opterećenja tijekom ispitivanja. Analiza ovih uzoraka bolesnika na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno ili Viramuneu s produljenim oslobađanjem jednom dnevno u kombinaciji s tenofovirom i emtricitabinom pokazala je da izolati od 50 bolesnika sadrže mutacije rezistencije koje se očekuju uz liječenje bazirano na nevirapinu. Od tih 50 bolesnika, 28 je razvilo rezistenciju na efavirenz, a 39 je razvilo rezistenciju na etravirin (s najčešćom mutacijom rezistancije Y181C). Nije bilo razlike s obzirom na primjenjivanu formulaciju (trenutno oslobađanje dvaput dnevno ili produljeno oslobađanje jednom dnevno).

Opažene mutacije u neuspjehu bile su mutacije koje se očekuju uz režim baziran na nevirapinu. Opažene su dvije nove supstitucije na kodonima koje su se prethodno povezivale s rezistencijom na nevirapin: jedan bolesnik s Y181I u skupini na Viramuneu s produljenim oslobađanjem i jedan bolesnik s Y188N u skupini na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem; rezistencija na nevirapin potvrđena je fenotipom.

Ukrižena rezistencija

Brza pojava sojeva HIV-a s ukriženom rezistencijom na NNRTI opažena je *in vitro*. Nakon virološkog neuspjeha nevirapina, očekuje se ukrižena rezistencija na efavirenz. Ovisno o rezultatima testova rezistencije, u takvim se slučajevima liječenje može nastaviti kombinacijom koja sadrži etravirin. Ukrižena rezistencija na nevirapin i inhibitore proteaza HIV-a, inhibitore integraza HIV-a ili inhibitore ulaska HIV-a nije vjerojatna budući da ti lijekovi djeluju na različite enzime. Također, potencijal ukrižene reaktivnosti nevirapina i NRTI je nizak budući da se ti lijekovi vežu na različita mjesta na reverznoj transkriptazi.

Klinički rezultati

Viramune je ispitivan i u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i u liječenju bolesnika prethodno liječenih drugim anti-HIV lijekovima.

Klinička ispitivanja tableta s produljenim oslobađanjem

Klinička djelotvornost Viramunea s produljenim oslobađanjem zasniva se na 48-tjednim podacima iz randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja faze 3 na dvostrukom placebo (VERxVE – ispitivanje 1100.1486) o liječenju prethodno neliječenih bolesnika te na 24-tjednim podacima iz randomiziranog, otvorenog ispitivanja na bolesnicima koji su se prebacili s Viramune tableta s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno na Viramune tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno (TRANxITION – ispitivanje 1100.1526).

Prethodno neliječeni bolesnici

VERxVE (ispitivanje 1100.1486) je ispitivanje faze 3 u kojem su prethodno neliječeni bolesnici primali Viramune 200 mg s trenutnim oslobađanjem jednom dnevno u trajanju od 14 dana, a zatim su

bili randomizirani na Viramune 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno ili Viramune 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. Svi bolesnici primali su tenofovir + emtricitabin kao osnovnu terapiju. Randomizacija je stratificirana pomoću probira HIV-1 RNA vrijednosti ($\leq 100\,000$ kopija/ml i $>100\,000$ kopija/ml). Odabrana demografska svojstva i početne vrijednosti prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Demografska svojstva i početne vrijednosti u ispitivanju 1100.1486

	Viramune s trenutnim oslobađanjem n=508*	Viramune s produljenim oslobađanjem n=505
Spol		
- Muškarci	85 %	85 %
- Žene	15 %	15 %
Rasa		
- Bijelci	74 %	77 %
- Crnci	22 %	19 %
- Azijci	3 %	3 %
- Drugi**	1 %	2 %
Regija		
- Sjeverna Amerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Južna Amerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
Početni HIV-1 RNA u plazmi (\log_{10} kopije/ml)		
- Srednja vrijednost (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\,000$	66 %	67 %
- $>100\,000$	34 %	33 %
Početni broj CD4 (stanice/mm³)		
- Srednja vrijednost (SD)	228 (86)	230 (81)
Podtip HIV-1		
- B	71 %	75 %
- Ne-B	29 %	24 %

* Uključuje 2 bolesnika koji su bili randomizirani, ali nikada nisu primili lijekove “naslijepo”.

** Uključuje američke Indijance/aljaške domoroce te havajske/pacifičke otočane.

Tablica 2 opisuje ishode nakon 48 tjedana u ispitivanju VERxVE (1100.1486). Ovi ishodi uključuju sve bolesnike koji su bili randomizirani nakon 14 dana uvodnog razdoblja uz Viramune s trenutnim oslobađanjem te su primili najmanje jednu dozu lijeka “naslijepo”.

Tablica 2: Ishodi nakon 48 tjedana u ispitivanju 1100.1486*

	Viramune s trenutnim oslobađanjem n=506	Viramune s produljenim oslobađanjem n=505
Osobe s virološkim odgovorom (HIV-1 RNA <50 kopija/ml)	75,9 %	81,0 %
Virološki neuspjeh	5,9 %	3,2 %
- Bez suprimacije tijekom 48 tjedana	2,6 %	1,0 %
- “Rebound”/povratni učinak	3,4 %	2,2 %
Prekid primjene lijeka prije 48. tjedna	18,2 %	15,8 %
- Smrt	0,6 %	0,2 %
- Nuspojave	8,3 %	6,3 %
- Drugo**	9,3 %	9,4 %

* Uključuje bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu lijeka “naslijepo” nakon randomizacije. Bolesnici koji su prekinuli liječenje tijekom uvodnog razdoblja su isključeni.

** Uključuje gubitke u praćenju, dogovorno povlačenje, nepridržavanje propisane terapije, manjak djelotvornosti, trudnoću i drugo.

Nakon 48 tjedna, srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica u odnosu na početak bila je 184 stanica/mm³ za skupine na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem odnosno 197 stanica/mm³ za skupine na Viramuneu s produljenim oslobađanjem.

Tablica 3 pokazuje ishode nakon 48 tjedana u ispitivanju 1100.1486 (nakon randomizacije) prema početnom virusnom opterećenju.

Tablica 3: Ishodi nakon 48 tjedana u ispitivanju 1100.1486 prema početnom virusnom opterećenju*

	Broj s odgovorom/ukupni broj (%)		Razlika u % (95 % CI)
	Viramune s trenutnim oslobađanjem	Viramune s produljenim oslobađanjem	
Početni stratum HIV-1 virusnog opterećenja (kopije/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)
Ukupno	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Uključuje bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu lijeka “naslijepo” nakon randomizacije. Bolesnici koji su prekinuli liječenje tijekom uvodnog razdoblja su isključeni.

** Bazira se na Cochraneovoj statistici s korekcijom kontinuiteta za izračunavanje varijance.

Ukupni postotak osoba koje su odgovorile na liječenje opažen u ispitivanju 1100.1486 (uključujući uvodno razdoblje), bez obzira na formulaciju, je 793/1 068 = 74,3 %. Denominator 1068 uključuje 55 bolesnika koji su prekinuli liječenje tijekom uvodnog razdoblja i dva randomizirana bolesnika koji nisu nikad bili liječeni randomiziranom dozom. Numerator 793 je broj bolesnika koji su odgovorili na liječenje u 48 tjedana (384 iz skupine s trenutnim oslobađanjem i 409 iz skupine s produljenim oslobađanjem).

Lipidi, promjena u odnosu na početne vrijednosti

Promjene u odnosu na početne vrijednosti lipida natašte prikazane su u tablici 4.

Tablica 4: Sažetak laboratorijskih početnih vrijednosti lipida (probir) i nakon 48 tjedana – ispitivanje 1100.1486

	Viramune s trenutnim oslob.			Viramune s produljenim oslob.		
	Početne vrijednosti (srednja vrijednost) n=503	48 tjed. (srednja vrijednost) n=407	Postotak promjene n=406	Početna vrijednost (srednja vrijednost) n=505	48 tjed. (srednja vrijednost) n=419	Postotak promjene 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
Ukupni kolesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Ukupni kolesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridi (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Promjena u postotku je medijan promjena među bolesnicima u odnosu na početne vrijednosti za bolesnike za koje postoje i početne vrijednosti i vrijednosti nakon 48 tjedana, te nije jednostavna razlika srednjih vrijednosti između početnih vrijednosti i nakon 48 tjedana.

Bolesnici koji se prebacuju s Viramunea s trenutnim oslobađanjem na Viramune s produljenim oslobađanjem

TRANxITION (ispitivanje 1100.1526) je ispitivanje faze 3 koje ocjenjuje sigurnost i antivirusnu aktivnost kod bolesnika koji se prebacuju s Viramunea s trenutnim oslobađanjem na Viramune s produljenim oslobađanjem. U ovom otvorenom ispitivanju, 443 bolesnika na antivirusnom režimu Viramuneom 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml bili su randomizirani u omjeru 2:1 s obzirom na Viramune 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno ili Viramune 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno. Oko polovine bolesnika primalo je tenofovir + emtricitabin kao osnovnu terapiju, a preostali bolesnici su primali abakavir sulfat + lamivudine ili zidovudin + lamivudin. Oko polovine bolesnika je imalo najmanje 3 godine prethodnog izlaganja Viramuneu s trenutnim oslobađanjem prije ulaska u ispitivanje 1100.1526.

Nakon 24 tjedna iza randomizacije, u ispitivanju TRANxITION, 92,6 % bolesnika na Viramuneu 200 mg s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno ili Viramuneu 400 mg s produljenim oslobađanjem jednom dnevno, i dalje je imalo HIV-1 RNA vrijednosti < 50 kopija/ml.

Pedijatrijska populacija

Rezultati 48-tjedne analize studije BI 1100.1368 provedene u Južnoj Africi potvrdili su da se doze nevirapina od 4/7 mg/kg i 150 mg/m² dobro podnose i da su učinkovite u liječenju prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika. Znatno poboljšanje postotka CD4+ stanica opaženo je tijekom 48. tjedna u obje skupine. Također, oba režima doziranja bila su učinkovita u smanjenju virusnog opterećenja. U ovom 48-tjednom ispitivanju nisu opaženi neočekivanih sigurnosnih otkrića.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

Farmakokinetika nevirapina je ispitivana u ispitivanju jednokratne doze (ispitivanje 1100.1485) Viramunea s produljenim oslobađanjem na 17 zdravih dobrovoljaca. Relativna bioraspoloživost nevirapina pri dozi od jedne 400 mg Viramune tablete s produljenim oslobađanjem, u odnosu na dvije 200 mg Viramune tablete s trenutnim oslobađanjem, bila je oko 75 %. Srednja vrijednost vršne koncentracije nevirapina u plazmi bila je 2060 ng/ml mjereno u prosjeku nakon 24,5 sati iza primjene 400 mg Viramune tableta s produljenim oslobađanjem.

Farmakokinetika Viramunea s produljenim oslobađanjem također je ispitivana u studiji farmakokinetike višekratnih doza (ispitivanje 1100.1489) na 24 bolesnika inficirana s HIV-1 koji su se prebacili sa kronične terapije Viramuneom s trenutnim oslobađanjem na Viramune s produljenim oslobađanjem. $AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$ nevirapina mjereni nakon 19 dana doziranja Viramune 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem natašte jednom dnevno bili su oko 80 % odnosno 90 %, u odnosu na $AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$ mjerene kada su bolesnici primali Viramune 200 mg tablete s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno. Geometrijska srednja vrijednost za nevirapin $C_{min,ss}$ bila je 2770 ng/ml.

Kada je Viramune s produljenim oslobađanjem doziran uz visokomasni obrok, nevirapinski $AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$ bili su oko 94 % odnosno 98 %, u odnosu na $AUC_{0-24,ss}$ i $C_{min,ss}$ mjerene kada su bolesnici primali Viramune tablete s trenutnim oslobađanjem. Razlika u farmakokinetici nevirapina opažena uz Viramune tablete s produljenim oslobađanjem, u uvjetima natašte i na pun želudac, ne smatra se klinički značajnom. Viramune tablete s produljenim oslobađanjem mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Neki su bolesnici prijavili pojavu ostataka u stolici koji mogu nalikovati čitavim tabletama. Do sada se, na osnovi dostupnih podataka, nije pokazalo da bi ovo utjecalo na terapijski odgovor.

Distribucija: Nevirapin je lipofilan i u osnovi nije ioniziran pri fiziološkom pH. Nakon intravenske primjene u zdravih odraslih osoba, volumen distribucije nevirapina (V_{dss}) bio je $1,21 \pm 0,09$ l/kg, ukazujući na široku distribuciju nevirapina kod ljudi. Nevirapin dobro prolazi placentu i nađen je u majčinom mlijeku. Nevirapin je oko 60% vezan na proteine plazme pri plazmatskim koncentracijama u rasponu 1-10 μ g/ml. Koncentracije nevirapina u cerebrospinalnom likvoru ljudi ($n=6$) bile su 45% ($\pm 5\%$) plazmatskih koncentracija; ovaj omjer otprilike je jednak frakciji koja nije vezana na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija: *In vivo* i *in vitro* ispitivanja u ljudi s pripravcima humanih jetrenih mikrosoma pokazuju da se nevirapin opsežno (oksidativno) biotransformira posredstvom metabolizma citokroma P450 u nekoliko hidroksiliranih metabolita. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da je oksidativni metabolizam nevirapina primarno posredovan izoenzimima iz obitelji CYP3A, iako drugi izoenzimi mogu imati sekundarnu ulogu. U studiji masovnog balansa/ekskrecije na osam zdravih muških dobrovoljaca koji su primali nevirapin 200 mg dvaput dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, a zatim su primili jednokratnu dozu od 50 mg 14C-nevirapina, povrat radioaktivnosti iznosio je otprilike $91,4 \pm 10,5\%$. Nevirapin je izlučen primarno urinom ($81,3 \pm 11,1\%$), a tek u manjoj mjeri stolicom ($10,1 \pm 1,5\%$). Više od 80% radioaktivnosti u urinu otpadalo je na konjugate glukuronida hidroksiliranih metabolita. Stoga, metabolizam citokroma P450, konjugacija s glukuronidom i izlučivanje glukuronidnih metabolita urinom predstavljaju primarni put biotransformacije i eliminacije nevirapina u ljudi. Samo mali dio ($< 5\%$) radioaktivnosti u urinu (koji predstavlja $< 3\%$ ukupne doze) otpada na neizmijenjeni lijek; stoga izlučivanje neizmijenjenog lijeka bubregom ima tek neznatnu ulogu u eliminaciji neizmijenjenog lijeka.

Pokazalo se da nevirapin inducira jetrene citokrom P450 metaboličke enzime. Farmakokinetička autoindukcija karakterizirana je povećanjem vidljivog oralnog klirensa nevirapina za 1,5-2 puta kako se liječenje nastavlja od jednokratne doze do doziranja od 200-400 mg/dan tijekom dva do četiri tjedna. Autoindukcija također rezultira odgovarajućim smanjenjem terminalne faze poluvijeka nevirapina u plazmi s oko 45 sati (jednokratna doza) na oko 25-30 sati nakon višestrukog doziranja 200-400 mg/dan.

Oštećenje bubrega: Farmakokinetika jednokratne doze nevirapina s trenutnim oslobađanjem uspoređivana je na 23 bolesnika s blagom ($50 \leq CL_{rr} < 80$ ml/min) ($n=8$), umjerenom ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min), ili teškom ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) disfunkcijom bubrega, oštećenjem bubrega ili terminalnom bubrežnom insuficijencijom (ESRD) koja zahtijeva dijalizu, te 8 subjekata s urednom bubrežnom funkcijom ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Oštećenje bubrega (blago, umjerenom i teško) nije rezultiralo značajnim promjenama u pogledu farmakokinetike nevirapina. Međutim, bolesnici s ESRD-om koji zahtijevaju dijalizu pokazali su smanjenje od 43,5% za AUC nevirapina u odnosu na jednotjedno razdoblje izlaganja. Također je došlo do akumulacije hidroksi metabolita nevirapina u plazmi. Rezultati ukazuju da bi nadopunjavanje terapije odraslih osoba s dodatnih 200 mg Viramunea nakon svake dijalize pomoglo uklanjanju učinka dijalize na klirens nevirapina. Inače, bolesnici s $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min ne

zahtijevaju podešavanje doze nevirapina. Pedijatrijskim bolesnicima s disfunkcijom bubrega na dijalizi preporučuje se dodatna doza Viramune oralne suspenzije ili tableta s trenutnim oslobađanjem nakon svake dijalize, što predstavlja 50 % preporučene dnevne doze Viramune oralne suspenzije ili tableta s trenutnim oslobađanjem, što bi pomoglo uklanjanju učinka dijalize na klirens nevirapina. Viramune tablete s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane na bolesnicima s disfunkcijom bubrega te se stoga primjenjuje Viramune s trenutnim oslobađanjem.

Oštećenje jetre: Provedeno je ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u 46 bolesnika s blagom (n=17; Ishak indeks 1-2), umjerenom (n=20; Ishak indeks 3-4), ili teškom (n=9; Ishak indeks 5-6, Child Pugh A u 8 bolesnika, za jednoga Child Pugh indeks nije primjenjiv) fibrozom jetre kao mjerom oštećenja jetre.

Ispitivani bolesnici dobivali su antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala Viramune 200 mg tablete s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno u trajanju najmanje od 6 tjedana prije uzimanja uzoraka za farmakokinetičku analizu, a medijan trajanja terapije bio je 3,4 godine. U ovoj studiji, izloženost farmakokinetici višestruke doze nevirapina i petoksidativnih metabolita nije se mijenjala.

Međutim, otprilike 15% tih bolesnika s fibrozom jetre imalo je koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala iznad 9000 ng/ml (2 puta više od uobičajenih prosječnih na kraju dozirnog intervala). Bolesnici s oštećenjem jetre trebali bi se pažljivo pratiti u svrhu dokaza toksičnih učinaka induciranih lijekom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima Viramune 200 mg tableta s trenutnim oslobađanjem u jednokratnoj dozi u HIV-negativnih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), opažen je značajan porast AUC nevirapina u jednog Child-Pugh B bolesnika s ascitesom, što upućuje da bolesnici s pogoršanjem jetrene funkcije i ascitesom mogu biti pod rizikom akumulacije nevirapina u sistemskoj cirkulaciji. S obzirom da nevirapin inducira svoj vlastiti metabolizam višestrukim doziranjem, ovo ispitivanje pojedinačne doze ne može odražavati oštećenja jetre na farmakokinetiku višestrukih doza (vidjeti dio 4.4). Viramune tablete s produljenim oslobađanjem nisu ocjenjivane na bolesnicima s oštećenjem jetre, te se stoga treba primjenjivati Viramune s trenutnim oslobađanjem.

Spol

Podaci za 1077 bolesnika, od kojih 391 žena, uključenih u multinacionalnu studiju 2NN s Viramuneom s trenutnim oslobađanjem iskorišteni su za populacijsku farmakokinetičku analizu. Ukupni klirens nevirapina u žena bio je za 13,8% niži nego u muških bolesnika. Razlika se ne smatra klinički značajnom. S obzirom da niti tjelesna težina niti indeks tjelesne mase (BMI) nisu utjecali na klirens nevirapina, učinak spola ne može se objasniti veličinom tijela.

Učinci spola na farmakokinetiku Viramune s produljenim oslobađanjem ispitivani su u ispitivanju 1100.1486. Žene su imale veću tendenciju k višim (oko 20-30%) koncentracijama na kraju dozirnog intervala i u skupinama na Viramuneu s produljenim oslobađanjem i Viramuneu s trenutnim oslobađanjem.

Starije osobe

Smatra se da farmakokinetika nevirapina u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ne ovisi o dobi (raspon 18-68 godina). Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika iznad 65 godina starosti. Crnci (n=80/skupina) u ispitivanju 1100.1486 pokazali su oko 30 % više koncentracije na kraju dozirnog intervala u odnosu na bijelce (250-325 bolesnika/skupina) i u skupini na Viramuneu s trenutnim oslobađanjem i Viramuneu s produljenim oslobađanjem tijekom 48 tjedana liječenja pri 400 mg/dan.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici nevirapina potječu iz dva velika izvora: 48-tjedno pedijatrijsko ispitivanje u Južnoj Africi (BI 1100.1368) u koje je bilo uključeno 123 HIV-1-pozitivna, antiretrovirusno prethodno neliječena bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina; i skupna analiza pet studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG), uključujući protokole 495 bolesnika u dobi od 14 dana do 19 godina.

Farmakokinetički podaci za 33 bolesnika (dob 0,77–13,7 godina) u skupini u kojoj se intenzivno uzimalo uzorke, pokazali se da se klirens nevirapina povećava s dobi sukladno povećanju površine tijela. Doziranje 150 mg/m² dvaput dnevno (nakon uvodna dva tjedna s dozom od 150 mg/m² jednom dnevno) omogućilo je prosječne koncentracije na kraju dozirnog intervala u rasponu od 4 do 6 µg/ml (kako je i planirano, s obzirom na podatke od odraslih). Nadalje, opažene koncentracije nevirapina bile su usporedive među dvjema metodama.

Skupna analiza studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG) protokoli 245, 356, 366, 377, i 403 omogućila je i procjenu pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 mjeseca (n=17). Opažene koncentracije nevirapina u plazmi bile su unutar raspona opaženih u odraslih i u preostalom dijelu pedijatrijske populacije, ali su više varirale između bolesnika, pogotovo u drugom mjesecu života.

Farmakokinetika Viramunea s produljenim oslobađanjem ocjenjivana je u ispitivanju 1100.1518. Osamdeset pet bolesnika (3 do < 18 godina) primali su dozu prilagođenu prema težini ili površini tijela. Viramune s trenutnim oslobađanjem najmanje tijekom 18 tjedana, a zatim su prebačeni na Viramune tablete s produljenim oslobađanjem (2 x 100 mg, 3 x 100 mg ili 1 x 400 mg jednom dnevno) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima tijekom 10 dana. Opaženi omjeri geometrijske srednje vrijednosti Viramunea s produljenim oslobađanjem i Viramunea s trenutnim oslobađanjem bili su ~90 % za C_{min,ss} i AUC_{ss} s intervalom pouzdanosti 90 % unutar 80 %-125 %; omjer za C_{max,ss} bio je niži i odgovarao je jednokratnom dnevnom obliku doziranja s produljenim oslobađanjem. Geometrijski prosjek doze na kraju dozirnog intervala Viramunea s produljenim oslobađanjem u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže bio je 3880 ng/ml, 3 310 ng/ml odnosno 5350 ng/ml u dobnim skupinama 3 do <6 godina, 6 do <12 godina, i 12 do <18 godina starosti. Ukupno izlaganje kod djece bilo je slično kao kod odraslih osoba na Viramuneu s produljenim oslobađanjem u ispitivanju 1100.1486.

U ispitivanju bioraspodjelivosti s jednokratnom dozom na paralelnim skupinama (ispitivanja 1100.1517 i 1100.1531), Viramune 50 i 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem pokazale su svojstva produljene apsorpcije u skladu s produljenim oslobađanjem, kao i niže maksimalne koncentracije, što je slično otkrićima kada su 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem uspoređivane s Viramune 200 mg tabletama s trenutnim oslobađanjem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onog opaženog u kliničkim ispitivanjima na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. U ispitivanjima kancerogenosti, nevirapin je inducirao tumore jetre u štakora i miševa. Ti su nalazi najvjerojatnije posljedica snažne indukcije jetrenih enzima nevirapinom, a ne zbog genotoksičnog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza (u obliku hidrata)
hipromeloza
željezov oksid, žuti
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Ako se lijek nalazi u bočicama, mora se upotrijebiti unutar 2 mjeseca nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja za održavanje liječenja:

Blister od polivinilklorid (PVC)/alumijske folije kroz kojeg se mogu protisnuti tablete. Kutije sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem ili 90 tableta s produljenim oslobađanjem.

ili

Plastična bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE), s plastičnim zatvaračem i pokrovom od zaštitne folije. Bočice sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/007 (30 tableta, bočica)

EU/1/97/055/008 (30 tableta, blister)

EU/1/97/055/009 (90 tableta, blister)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. veljače 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Viramune 200 mg tablete

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grčka

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

Viramune 50 mg/5 ml oralna suspenzija i Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI S BLISTERIMA

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 200 mg tablete
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta
120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viramune 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI S BLISTERIMA

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 200 mg tablete
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za početak liječenja koje sadrži 14 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viramune 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 200 mg tablete
nevirapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 50 mg/5 ml oralna suspenzija
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg nevirapina (u obliku hemihidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži saharozu, sorbitol, metilparahidroskibenzoat, propilparahidroksibenzoat (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 ml oralne suspenzije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Lagano protresti prije uporabe

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viramune 50 mg/5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 50 mg/5 ml oralna suspenzija
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg nevirapina (u obliku hemihidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži saharozu, sorbitol, metilparahidroskibenzoat, propilparahidroksibenzoat (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 ml oralne suspenzije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Lagano protresti prije uporabe

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Jednom dnevno
Progutati cijelu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 2 mjeseca nakon prvog otvaranja

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Jednom dnevno
Progutati cijelu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 2 mjeseca nakon prvog otvaranja

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI S BLISTERIMA

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
nevirapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Jednom dnevno
Progutati cijelu, ne žvakati, dijeliti ili drobiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/055/008 [30 s produljenim oslobađanjem]
EU/1/97/055/009 [90 s produljenim oslobađanjem]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
nevirapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Viramune 200 mg tablete nevirapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viramune i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune
3. Kako uzimati Viramune
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viramune
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viramune i za što se koristi

Viramune pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u liječenju infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV-1).

Djelatna tvar ovog lijeka je nevirapin. Nevirapin spada u skupinu lijekova protiv HIV-a koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-i). Reverzna transkriptaza je enzim potreban HIV-u radi umnožavanja. Nevirapin blokira djelovanje reverzne transkriptaze. Zaustavljanjem djelovanja reverzne transkriptaze, Viramune pomaže u kontroli HIV-1 infekcije.

Viramune je indiciran za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece bilo koje dobi inficiranih HIV-om. Viramune se mora uzimati zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Liječnik će preporučiti najbolje lijekove za Vas.

Ako je Viramune propisan za liječenje Vašeg djeteta, molimo, uzmite u obzir da se svi podaci u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju, molimo, čitajte "Vaše dijete" umjesto "Vi").

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune

Nemojte uzimati Viramune

- ako ste alergični na nevirapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste prije uzimali Viramune te ste morali prekinuti liječenje jer ste patili od:
 - teškog kožnog osipa
 - kožnog osipa s drugim simptomima, na primjer:
 - vrućica
 - pojava mjehurića
 - rane u ustima
 - upala oka
 - oticanje lica
 - opće oticanje
 - nedostatak zraka
 - bol u mišićima ili zglobovima

- opći osjećaj bolesti
- bol u trbuhu
- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije)
- upala jetre (hepatitis)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste morali prekinuti liječenje Viramuneom zbog promjena u funkciji jetre
- ako uzimate lijekove koji sadrže biljnu tvar gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Ova biljna tvar može zaustaviti pravilno djelovanje Viramunea.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Viramune.

Tijekom prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom, vrlo je važno da Vi i Vaš liječnik pratite znakove reakcija na jetri i koži. One mogu postati teške i čak opasne po život. Tijekom prvih 6 tjedana liječenja rizik od takvih reakcija je najveći.

Ako dobijete teški osip ili preosjetljivost (alergijske reakcije koje se mogu pojaviti u obliku osipa) popraćene drugim nuspojavama kao što su

- vrućica,
- pojava mjehurića,
- ranice u ustima,
- upala oka,
- oticanje lica,
- opće oticanje,
- nedostatak zraka,
- bol u mišićima ili zglobovima,
- opći osjećaj bolesti,
- ili bol u trbuhu

MORATE SMJESTA PREKINUTI UZIMANJE VIRAMUNEA I ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU jer takve reakcije mogu biti potencijalno opasne po život te dovesti do smrti.

Ako se ikada imali samo blage simptome osipa bez drugih reakcija, molimo, odmah obavijestite liječnika koji će Vam savjetovati je li potrebno prekinuti uzimanje Viramunea.

Ako imate simptome koji ukazuju na oštećenje jetre, kao što su

- gubitak apetita,
- mučnina,
- povraćanje,
- žuta koža (žutica),
- bol u trbuhu

prekinite uzimanje Viramunea i odmah se javite liječniku.

Ako razvijete teške jetrene, kožne ili reakcije preosjetljivosti dok uzimate Viramune, NIKAD NE UZIMAJTE VIRAMUNE ponovno bez savjetovanja s liječnikom.

Viramune uzimajte u dozama koje je propisao liječnik. Ovo je osobito važno unutar prvih 14 dana liječenja (za više informacija pogledajte dio „Kako uzimati Viramune“).

Slijedeće skupine bolesnika su pod povećanim rizikom razvoja problema s jetrom:

- žene
- osobe inficirane hepatitisom B ili C
- osobe s poremećenim rezultatima testova jetrene funkcije
- bolesnici prethodno neliječeni antiretrovirusnim lijekovima, s povišenim brojem CD4 stanica na početku terapije Viramuneom (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)
- bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a koji imaju detektabilnu razinu HIV-1 virusa u plazmi i povišeni broj CD4-stanicama na početku terapije (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) i anamnezom oportunističkih infekcija

(bolest koja se definira kao AIDS), ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale uzrokovani prethodnim infekcijama. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, osposobljavajući organizam za borbu protiv infekcija koje bi mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite simptome infekcije, molimo, odmah obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, također se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo tijela) nakon početka primjene lijekova za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji se mogu javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo kakve simptome infekcije ili druge simptome kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i stopalima te se miče prema gore u smjeru trupa tijela, palpitacije, tremor ili hiperaktivnost, molimo, odmah obavijestite liječnika kako bi Vam propisao potrebno liječenje.

U bolesnika koji primaju kombiniranu retrovirusnu terapiju može doći do promjena tjelesnih masnoća. Javite se liječniku ako primijetite promjene u tjelesnim masnoćama (pogledajte dio 4 “*Moguće nuspojave*”).

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (smrt koštanog tkiva uzrokovana gubitkom opskrbe kosti krvlju). Duljina trajanja kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška slabost imunološkog sustava i viši indeks tjelesne mase mogu biti neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (pogotovo u području kuka, koljena i ramena) te teškoće u kretanju. Ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Ako istodobno uzimate nevirapin i zidovudin, molimo, obavijestite svog liječnika jer će Vas možda trebati uputiti na provjeru bijelih krvnih stanica.

Ne uzimajte Viramune nakon izlaganja HIV-u, osim ako Vam nije postavljena dijagnoza HIV-a te Vas liječnik na to uputi.

Prednizon se ne smije primjenjivati u liječenju osipa povezanog s Viramuneom.

Ako uzimate oralne kontraceptive (npr. „pilule“) ili druge hormonske metode kontrole rađanja tijekom liječenja Viramuneom, trebete koristiti barijernu kontracepciju (npr. kondomi) kako bi dodatno spriječili trudnoću i daljnji prijenos HIV-a.

Ako primete hormonsku terapiju u postmenopauzi, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako uzimate ili Vam je propisan rifampicin za liječenje tuberkuloze, molimo, obavijestite svog liječnika prije nego uzmete ovaj lijek s Viramuneom.

Djeca i adolescenti

Viramune tablete mogu uzimati:

- djeca od 16 i više godina starosti
- djeca ispod 16 godina starosti koja:
 - imaju 50 ili više kilograma
 - čija je površina tijela veća od 1,25 kvadratnih metara.

Za manju djecu dostupna je oralna suspenzija u tekućem obliku.

Drugi lijekovi i Viramune

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika o svim drugim lijekovima koje uzimate prije nego počnete uzimati Viramune. Liječnik će možda morati pratiti ima li taj drugi lijek još djelovanje, a možda će biti potrebno i prilagoditi dozu. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku svih drugih lijekova protiv HIV-a koje uzimate u kombinaciji s Viramuneom.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli:

- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, lijek za liječenje depresije)
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- rifabutin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- makrolidi, npr. klaritromicin (lijek za liječenje bakterijskih infekcija)
- flukonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- itrakonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- metadon (lijek koji se primjenjuje u liječenju opijatskih ovisnika)
- varfarin (lijek za smanjenje zgrušavanja krvi)
- hormonske kontraceptive (npr. "pilule")
- atazanavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- lopinavir/ritonavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- fosamprenavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- efavirenz (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- etravirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- rilpivirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- zidovudin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- elvitegravir/kobicistat (drugi lijek za liječenje infekcije HIV-om)

Liječnik će pažljivo pratiti učinak Viramunea i svakog od ovih lijekova ako ih uzimate zajedno.

Ako ste podvrgnuti dijalizi bubrega, liječnik može razmotriti prilagođavanje doze Viramunea. Ovo je zato jer se Viramune može djelomično isprati iz krvi dijalizom.

Uzimanje Viramunea s hranom i pićem

Ne postoje ograničenja u uzimanju Viramunea s hranom i pićem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje **se ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom uzimanja Viramunea možete osjetiti umor. Nužan je oprez ako vršite radnje kao što su upravljanje vozilima ili rad s alatima ili strojevima. Ako osjetite umor, morate izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad s alatima ili strojevima.

Viramune sadrži laktozu i natrij

Viramune tablete sadrže laktozu (mliječni šećer).

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Viramune tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Viramune

Viramune se ne smije uzimati sam. Potrebno ga je uzimati uz najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka. Liječnik će preporučiti lijekove koji su najbolji za Vas.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza:

Doza je jedna tableta od 200 mg na dan prvih 14 dana liječenja („uvodno“ razdoblje). Nakon 14 dana, uobičajena doza je jedna tableta od 200 mg dvaput na dan.

Vrlo je važno uzimati samo jednu Viramune tabletu na dan prvih 14 dana („uvodno“ razdoblje). U slučaju pojave osipa tijekom ovog razdoblja, ne povisujte dozu, već se posavjetujte s liječnikom.

Pokazalo se da 14-dnevno „uvodno“ razdoblje smanjuje rizik od osipa na koži.

S obzirom da se Viramune uvijek uzima zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima, potrebno je pažljivo slijediti liječničke upute za druge lijekove koje uzimate. Ove upute se nalaze u uputama koje se prilažu uz te lijekove.

Viramune je također dostupan u tekućem obliku kao oralna suspenzija. To je osobito pogodno:

- ako imate probleme s gutanjem tableta
- u djece koja teže manje od 50 kg
- u djece čija je površina tijela manja od 1,25 kvadratnih metara (liječnik će izračunati površinu tijela).

Potrebno je nastaviti s uzimanjem Viramunea toliko dugo koliko je preporučio liječnik.

Kao što je objašnjeno u prethodnom dijelu «*Upozorenja i mjere opreza*», liječnik će pratiti Vaše jetrene testove ili nuspojave kao što je osip. Zavisno od rezultata, Vaš liječnik odlučit će o mogućem prekidu ili prestanku liječenja Viramuneom. Nakon toga, možda će odlučiti o ponovnom početku liječenja s nižom dozom.

Viramune tablete uzimajte samo kroz usta. Ne žvačite tablete. Možete uzimati Viramune s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Viramunea nego što ste trebali

Ne uzimajte više Viramunea nego što je propisao liječnik i nego što je navedeno u ovoj uputi. Trenutno postoji malo informacija o učincima predoziranja Viramuneom. Ako ste uzeli više Viramunea nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Viramune

Pokušajte ne propustiti dozu. Ako primjetite da ste propustili dozu unutar 8 sati od vremena kad ste ju trebali uzeti, uzmite propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako primijetite nakon više od 8 sati kad ste trebali uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Viramune

Uzimanje svih doza u odgovarajuće vrijeme:

- uvelike povećava učinkovitost kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje uzimate
- smanjuju se izgledi za razvoj otpornosti HIV-infekcije na antiretrovirusne lijekove koje uzimate.

Važno je nastaviti s ispravnim uzimanjem Viramunea, kao što je prethodno opisano, osim ako Vam liječnik da uputu da prekinete uzimati Viramune.

Ako prekinete uzimanje Viramunea na dulje od 7 dana, liječnik će Vam preporučiti početak s 14-dnevnim „uvodnim“ razdobljem (prethodno opisano) još jedanput, prije vraćanja na dozu dvaput dnevno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

U liječenju HIV infekcije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi, što je djelomično povezano s obnovljenim zdravstvenim stanjem i stilom života, a u slučaju lipida u krvi ponekad sa samim lijekovima za HIV. Liječnik će Vas uputiti na testiranja za ove promjene.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao što je navedeno u dijelu «Upozorenja i mjere opreza», najvažnije nuspojave Viramunea su teške i po život opasne kožne reakcije te ozbiljna oštećenja jetre. Ove reakcije događaju se uglavnom u prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom. To je, znači, važno razdoblje koje zahtijeva pomno liječničko praćenje.

Ako ikad opazite simptome bilo kakvog osipa, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako se osip pojavi, obično je blagog do umjerenog oblika. Međutim, u nekih bolesnika osip, koji se pojavljuje u obliku mjehurića na koži, može biti težak i po život opasan (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), a zabilježeni su i smrtni ishodi. Većina slučajeva, i teškog kao i blagog/umjerenog osipa se javlja u prvih šest tjedana liječenja.

Ako se pojavi osip te osjećate mučninu, morate prekinuti liječenje i odmah se javiti liječniku.

Može doći do pojave reakcija preosjetljivosti (alergijske reakcije). Takve reakcije mogu se pojaviti u obliku anafilaksije (teški oblik alergijske reakcije) sa simptomima kao što su:

- osip
- oticanje lica
- problemi pri disanju (bronhospazam)
- anafilaktički šok

Reakcije preosjetljivosti se također mogu pojaviti u obliku osipa uz druge nuspojave kao što su:

- vrućica
- mjehurići na koži
- ranice u ustima
- upala oka
- oticanje lica
- opće oticanje
- nedostatak zraka
- bol u mišićima ili zglobovima
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- opći osjećaj bolesti
- teški problemi s jetrom ili bubrezima (zatajenje jetre ili bubrega).

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete osip ili neku drugu nuspojavu reakcije preosjetljivosti (alergijska reakcija). Takve reakcije mogu biti po život opasne.

Abnormalna funkcija jetre prijavljena je uz primjenu Viramunea. Ovo uključuje neke slučajeve upale jetre (hepatitis), koje mogu biti iznenadne i intenzivne (fulminantni hepatitis), te zatajanje jetre, od kojih oboje mogu biti fatalne.

Obavijestite liječnika ako dobijete neki od sljedećih kliničkih simptoma oštećenja jetre:

- gubitak apetita
- mučnina
- povraćanje

- žuta koža (žutica)
- bol u truhu

Nuspojave opisane u nastavku su imali bolesnici kojima je davan Viramune:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osip

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- bol u truhu
- mekana stolica (proljevi)
- upala jetre (hepatitis)
- osjećaj umora (umor)
- vrućica
- abnormalni nalazi testova jetrene funkcije

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijska reakcija koju karakteriziraju osip, oticanje lica, problemi pri disanju (bronhospazam) ili anafilaktički šok
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- žuta koža (žutica)
- teški i po život opasni osipi kože (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- koprivnjača (urtikarija)
- tekućina ispod kože (angioedem)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- snižena razina fosfora u krvi
- povišeni krvni tlak

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- iznenadna i intenzivna upala jetre (fulminantni hepatitis)
- reakcija na lijek sa sistemskim simptomima (reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima)

Sljedeći slučajevi također su prijavljeni kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima:

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica
- upala gušterače
- smanjenje ili abnormalnost kožnog osjeta.

Ovi slučajevi često se vežu za druge antiretrovirusne lijekove te se njihova pojava može očekivati kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, ne čini se da su ovakvi slučajevi uzrokovani liječenjem Viramuneom.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Može doći do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija), što je češće u djece. Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), koje može biti povezano s terapijom nevirapinom, također je češće opaženo u djece. Kao i u slučaju simptoma pojave osipa, molimo, obavijestite liječnika o svakoj nuspojavi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viramune

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viramune sadrži

- Djelatna tvar je nevirapin. Svaka tableta sadrži 200 mg nevirapina.
- Drugi sastojci su:
 - mikrokristalična celuloza,
 - laktoza (u obliku hidrata),
 - povidon K25,
 - natrijev škroboglikolat,
 - koloidni silicijev dioksid i
 - magnezijev stearat.

Kako Viramune izgleda i sadržaj pakiranja

Bijele, ovalne, bikonveksne tablete. Na jednoj strani je oznaka „54 193” s razdjelnikom koji odvaja „54” i „193”. Suprotna strana označena je simbolom tvrtke. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete. Viramune tablete dostupne su u blisterima sa 14, 60 ili 120 tableta po kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Viramune je također dostupan u obliku oralne suspenzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

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

ili

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.

5th km Paiania – Markopoulo

Koropi Attiki, 19441

Grčka

ili

Boehringer Ingelheim France

100-104 avenue de France

75013 Paris

France

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 Portugal, 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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Viramune 50 mg/5 ml oralna suspenzija
nevirapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viramune i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune
3. Kako uzimati Viramune
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viramune
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

2. Što je Viramune i za što se koristi

Viramune pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Djelatna tvar ovog lijeka je nevirapin. Nevirapin spada u skupinu lijekova protiv HIV-a koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-i). Reverzna transkriptaza je enzim potreban HIV-u radi umnožavanja. Nevirapin blokira djelovanje reverzne transkriptaze. Zaustavljanjem djelovanja reverzne transkriptaze, Viramune pomaže u kontroli HIV-1 infekcije.

Viramune je indiciran za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece bilo koje dobi inficiranih HIV-om. Viramune se mora uzimati zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Liječnik će preporučiti najbolje lijekove za Vas.

Ako je Viramune propisan za liječenje Vašeg djeteta, molimo, uzmite u obzir da se svi podaci u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju, molimo, čitajte “Vaše dijete” umjesto “Vi”).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune

Nemojte uzimati Viramune

- ako ste alergični na nevirapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste prije uzimali Viramune te ste morali prekinuti liječenje jer ste patili od:
 - teškog kožnog osipa
 - kožnog osipa s drugim simptomima, na primjer:
 - vrućica
 - pojava mjehurića
 - rane u ustima
 - upala oka
 - oticanje lica
 - opće oticanje
 - nedostatak zraka
 - bol u mišićima ili zglobovima

- opći osjećaj bolesti
- bol u trbuhu
- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije)
- upala jetre (hepatitis)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste morali prekinuti liječenje Viramuneom zbog promjena u funkciji jetre
- ako uzimate lijekove koji sadrže biljnu tvar gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Ova biljna tvar može zaustaviti pravilno djelovanje Viramunea.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Viramune.

Tijekom prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom, vrlo je važno da Vi i Vaš liječnik pratite znakove reakcija na jetri i koži. One mogu postati teške i čak opasne po život. Tijekom prvih 6 tjedana liječenja rizik od takvih reakcija je najveći.

Ako dobijete teški osip ili preosjetljivost (alergijske reakcije koje se mogu pojaviti u obliku osipa) popraćene drugim nuspojavama kao što su

- vrućica,
- pojava mjehurića,
- ranice u ustima,
- upala oka,
- oticanje lica,
- opće oticanje,
- nedostatak zraka,
- bol u mišićima ili zglobovima,
- opći osjećaj bolesti,
- ili bol u trbuhu

MORATE SMJESTA PREKINUTI UZIMANJE VIRAMUNEA I ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU jer takve reakcije mogu biti potencijalno opasne po život te dovesti do smrti.

Ako se ikada imali samo blage simptome osipa bez drugih reakcija, molimo, odmah obavijestite liječnika koji će Vam savjetovati je li potrebno prekinuti uzimanje Viramunea.

Ako imate simptome koji ukazuju na oštećenje jetre, kao što su

- gubitak apetita,
- mučnina,
- povraćanje,
- žuta koža (žutica),
- bol u trbuhu

prekinite uzimanje Viramunea i odmah se javite liječniku.

Ako razvijete teške jetrene, kožne ili reakcije preosjetljivosti dok uzimate Viramune, NIKAD NE UZIMAJTE VIRAMUNE ponovno bez savjetovanja s liječnikom.

Viramune uzimajte u dozama koje je propisao liječnik. Ovo je osobito važno unutar prvih 14 dana liječenja (za više informacija pogledajte dio „Kako uzimati Viramune“).

Slijedeće skupine bolesnika su pod povećanim rizikom razvoja problema s jetrom:

- žene
- osobe inficirane hepatitisom B ili C
- osobe s poremećenim rezultatima testova jetrene funkcije
- bolesnici prethodno neliječeni antiretrovirusnim lijekovima, s povišenim brojem CD4 stanica na početku terapije Viramuneom (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)
- bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a koji imaju detektabilnu razinu HIV-1 virusa u plazmi i povišeni broj CD4-stanicama na početku terapije (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) i anamnezom oportunističkih infekcija

(bolest koja se definira kao AIDS), ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale uzrokovani prethodnim infekcijama. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, osposobljavajući organizam za borbu protiv infekcija koje bi mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite simptome infekcije, molimo, odmah obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, također se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo tijela) nakon početka primjene lijekova za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji se mogu javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo kakve simptome infekcije ili druge simptome kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i stopalima te se miče prema gore u smjeru trupa tijela, palpitacije, tremor ili hiperaktivnost, molimo, odmah obavijestite liječnika kako bi Vam propisao potrebno liječenje.

U bolesnika koji primaju kombiniranu retrovirusnu terapiju može doći do promjena tjelesnih masnoća. Javite se liječniku ako primijetite promjene u tjelesnim masnoćama (pogledajte dio 4 “*Moguće nuspojave*”).

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (smrt koštanog tkiva uzrokovana gubitkom opskrbe kosti krvlju). Duljina trajanja kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška slabost imunološkog sustava i viši indeks tjelesne mase mogu biti neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (pogotovo u području kuka, koljena i ramena) te teškoće u kretanju. Ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Ako istodobno uzimate nevirapin i zidovudin, molimo, obavijestite svog liječnika jer će Vas možda trebati uputiti na provjeru bijelih krvnih stanica.

Ne uzimajte Viramune nakon izlaganja HIV-u, osim ako Vam nije postavljena dijagnoza HIV-a te Vas liječnik na to uputi.

Prednizon se ne smije primjenjivati u liječenju osipa povezanog s Viramuneom.

Ako uzimate oralne kontraceptive (npr. „pilule“) ili druge hormonske metode kontrole rađanja tijekom liječenja Viramuneom, trebete koristiti barijernu kontracepciju (npr. kondomi) kako bi dodatno spriječili trudnoću i daljnji prijenos HIV-a.

Ako primete hormonsku terapiju u postmenopauzi, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako uzimate ili Vam je propisan rifampicin za liječenje tuberkuloze, molimo, obavijestite svog liječnika prije nego uzmete ovaj lijek s Viramuneom.

Djeca i adolescenti

Viramune oralnu suspenziju mogu uzimati djeca svih dobnih skupina. Uvijek točno slijedite upute dječjeg liječnika.

Viramune je također dostupan u tabletama. Viramune tablete mogu uzimati:

- djeca od 16 i više godina starosti
- djeca ispod 16 godina starosti koja:
 - imaju 50 ili više kilograma
 - čija je površina tijela veća od 1,25 kvadratnih metara.

Drugi lijekovi i Viramune

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika o svim drugim lijekovima koje uzimate prije nego počnete uzimati Viramune. Liječnik će možda morati pratiti ima li taj drugi lijek još djelovanje, a možda će biti potrebno i prilagoditi dozu. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku svih drugih lijekova protiv HIV-a koje uzimate u kombinaciji s Viramuneom.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli:

- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, lijek za liječenje depresije)
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- rifabutin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- makrolidi, npr. klaritromicin (lijek za liječenje bakterijskih infekcija)
- flukonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- itrakonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- metadon (lijek koji se primjenjuje u liječenju opijatskih ovisnika)
- varfarin (lijek za smanjenje zgrušavanja krvi)
- hormonske kontraceptive (npr. "pilule")
- atazanavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- lopinavir/ritonavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- fosamprenavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- efavirenz (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- etravirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- rilpivirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- zidovudin (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- elvitegravir/kobicistat (drugi lijek za liječenje infekcije HIV-om)

Liječnik će pažljivo pratiti učinak Viramunea i svakog od ovih lijekova ako ih uzimate zajedno.

Ako ste podvrgnuti dijalizi bubrega, liječnik može razmotriti prilagođavanje doze Viramunea. Ovo je zato jer se Viramune može djelomično isprati iz krvi dijalizom.

Uzimanje Viramunea s hranom i pićem

Ne postoje ograničenja u uzimanju Viramunea s hranom i pićem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje *se ne preporučuje* u žena koje su zaražene s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom uzimanja Viramunea možete osjetiti umor. Nužan je oprez ako vršite radnje kao što su upravljanje vozilima ili rad s alatima ili strojevima. Ako osjetite umor, morate izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad s alatima ili strojevima.

Viramune sadrži saharozu, sorbitol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat i natrij

Viramune oralna suspenzija sadrži 150 mg saharoze u 1 ml. O tome treba voditi računa u kod bolesnika sa šećernom bolešću. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Može štetiti zubima.

Viramune oralna suspenzija sadrži 162 mg sorbitola u 1 ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

Viramune oralna suspenzija sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. Ove pomoćne tvari tijekom vremena mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Viramune oralna suspenzija sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Viramune

Viramune se ne smije uzimati sam. Potrebno ga je uzimati uz najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka. Liječnik će preporučiti lijekove koji su najbolji za Vas.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je jednaka za sve odrasle osobe (20 ml).

Liječnik Vašeg djeteta izračunat će dozu za Vaše dijete. Izračun će uključivati dob Vašeg djeteta i težinu ili površinu tijela. Budite sigurni da Vam je djetetov liječnik jasno rekao koju dozu morate davati svom djetetu.

Za odrasle

Doza za odrasle je 20 ml (200 mg) jednom na dan prvih 14 dana liječenja ("uvodno" razdoblje). Nakon 14 dana, uobičajena doza je 20 ml (200 mg) dvaput na dan.

Važno je da uzimate samo 20 ml Viramunea dnevno prvih 14 dana ("uvodno" razdoblje). Ako imate osip tijekom ovog razdoblja, nemojte povisivati dozu, već se posavjetujte s liječnikom.

Viramune je također dostupan u obliku 200 mg tableta za odrasle osobe (16 godina i stariji).

Za djecu

Doza za djecu je 4 mg/kg tjelesne težine ili 150 mg/m² tjelesne površine jednom na dan prvih 14 dana liječenja ("uvodno" razdoblje). Nakon toga će se Vaše dijete prebaciti na raspored doziranja dvaput dnevno te će liječnik Vašeg djeteta odlučiti o pravilnoj dozi na osnovi težine ili površine tijela Vašeg djeteta.

Vrlo je važno da dijete uzima Viramune samo jednom na dan prvih 14 dana ("uvodno" razdoblje). Ako kod Vašeg djeteta dođe do razvoja osipa tijekom tog razdoblja, ne povećavajte dozu, već se posavjetujte s djetetovim liječnikom.

Viramune je također dostupan u obliku 200 mg tableta za stariju djecu, osobito adolescente, koja imaju više od 50 kg težine ili imaju tjelesnu površinu veću od 1,25 m². Liječnik Vašeg djeteta obavijestit će Vas o ispravnoj dozi za Vaše dijete. Djetetov liječnik nastavit će provjeravati težinu ili površinu tijela kako bi osigurao ispravnu dozu.

Ako niste sigurni, molimo, svakako pitajte djetetovog liječnika ili ljekarnika.

Prije primjene Viramune oralnu suspenziju treba nježno protresti. Odmjerite točnu dozu, uz pomoć dozirne štrcaljke.

Ako ste odrasla osoba i odaberete koristiti drugu mjernu napravu (npr. šalica ili čajna žličica), budite sigurni da ste uzeli cijelu dozu. Ovo je potrebno jer se Viramune može zadržati u šalici ili na žličici. Stoga primijenjenu napravu temeljito isperite vodom i popijte tu vodu.

Dozirna štrcaljka za usta i dozirna čašica nisu priložene Viramune oralnoj suspenziji. Ako nemate štrcaljku ili čašicu, zatražite ih od ljekarnika.

Pokazalo se da 14-dnevno „uvodno“ razdoblje smanjuje rizik od kožnog osipa.

S obzirom da se Viramune uvijek uzima zajedno s drugim HIV antiretrovirusnim lijekovima, potrebno je pažljivo slijediti upute za druge lijekove koje uzimate. One se nalaze u uputama koje se prilažu uz te lijekove.

Potrebno je nastaviti uzimati Viramune toliko dugo koliko to kaže liječnik.

Kao što je objašnjeno u prethodnom dijelu «Upozorenja i mjere opreza», liječnik će pratiti Vaše jetrene testove ili nuspojave kao što je osip. Zavisno od rezultata, odlučit će o mogućem prekidu ili prestanku liječenja Viramuneom. Nakon toga, možda će odlučiti o ponovnom početku s nižom dozom.

Viramune oralna suspenzija je tekući oblik suspenzije te se primjenjuje samo kroz usta. Lagano promućkajte bočicu prije uzimanja lijeka.

Ako uzmete više Viramunea nego što ste trebali

Ne uzimajte više Viramunea nego što je propisao liječnik i nego što je navedeno u ovoj uputi. Trenutno postoji malo informacija o učincima predoziranja Viramuneom. Ako ste uzeli više Viramunea nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Viramune

Pokušajte ne propustiti dozu. Ako primijetite da ste propustili dozu unutar 8 sati od vremena kad ste ju trebali uzeti, uzmite propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako primijetite nakon više od 8 sati kad ste trebali uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Viramune

Uzimanje svih doza u odgovarajuće vrijeme:

- uvelike povećava učinkovitost kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje uzimate
- smanjuju se izgledi za razvoj otpornosti HIV-infekcije na antiretrovirusne lijekove koje uzimate.

Važno je nastaviti s ispravnim uzimanjem Viramunea, kao što je prethodno opisano, osim ako Vam liječnik da uputu da prekinete uzimati Viramune.

Ako prekinete uzimanje Viramunea na dulje od 7 dana, liječnik će Vam preporučiti početak s 14-dnevnim "uvodnim" razdobljem (prethodno opisano) još jedanput, prije vraćanja na dozu dvaput dnevno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

U liječenju HIV infekcije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi, što je djelomično povezano s obnovljenim zdravstvenim stanjem i stilom života, a u slučaju lipida u krvi ponekad sa samim lijekovima za HIV. Liječnik će Vas uputiti na testiranja za ove promjene.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao što je navedeno u dijelu «Upozorenja i mjere opreza», najvažnije nuspojave Viramunea su teške i po život opasne kožne reakcije te ozbiljna oštećenja jetre. Ove reakcije događaju se uglavnom u prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom. To je, znači, važno razdoblje koje zahtijeva pomno liječničko praćenje.

Ako ikad opazite simptome bilo kakvog osipa, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako se osip pojavi, obično je blagog do umjerenog oblika. Međutim, u nekih bolesnika osip, koji se pojavljuje u obliku mjehurića na koži, može biti težak i po život opasan (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), a zabilježeni su i smrtni ishodi. Većina slučajeva, i teškog kao i blagog/umjerenog osipa se javlja u prvih šest tjedana liječenja.

Ako se pojavi osip i osjećate se bolesnim, morate prekinuti liječenje i odmah se javiti liječniku. Osobitu pažnju obatite na sve osipe koji se razviju kod Vašeg djeteta. Iako se može činiti normalnim (npr. pelenski osip), takvi osipi mogu biti izazvani Viramuneom. Ako imate bilo kakvu dvojbu, upitajte djetetovog liječnika.

Može doći do pojave reakcija preosjetljivosti (alergijske reakcije). Takve reakcije mogu se pojaviti u obliku anafilaksije (teški oblik alergijske reakcije) sa simptomima kao što su:

- osip
- oticanje lica
- problemi pri disanju (bronhospazam)
- anafilaktički šok

Reakcije preosjetljivosti se također mogu pojaviti u obliku osipa uz druge nuspojave kao što su:

- vrućica
- mjehurići na koži
- ranice u ustima
- upala oka
- oticanje lica
- opće oticanje
- nedostatak zraka
- bol u mišićima ili zglobovima
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- opći osjećaj bolesti
- teški problemi s jetrom ili bubrezima (zatajenje jetre ili bubrega).

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete osip ili neku drugu nuspojavu reakcije preosjetljivosti (alergijska reakcija). Takve reakcije mogu biti po život opasne.

Abnormalna funkcija jetre prijavljena je uz primjenu Viramunea. Ovo uključuje neke slučajeve upale jetre (hepatitis), koje mogu biti iznenadne i intenzivne (fulminantni hepatitis), te zatajanje jetre, od kojih oboje mogu biti fatalne.

Obavijestite liječnika ako dobijete neki od sljedećih kliničkih simptoma oštećenja jetre:

- gubitak apetita
- mučnina
- povraćanje
- žuta koža (žutica)
- bol u truhu

Nuspojave opisane u nastavku su imali bolesnici kojima je davan Viramune:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osip

Često (može se javiti do 1 na 10 osoba):

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- bol u turuhu

- mekana stolica (proljev)
- upala jetre (hepatitis)
- osjećaj umora (umor)
- vrućica
- abnormalni nalazi testova jetrene funkcije

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijska reakcija koju karakteriziraju osip, oticanje lica, problemi pri disanju (bronhospazam) ili anafilaktički šok
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- žuta koža (žutica)
- teški i po život opasni osipi kože (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- koprivnjača (urtikarija)
- tekućina ispod kože (angioedem)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- snižena razina fosfora u krvi
- povišeni krvni tlak

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- iznenadna i intenzivna upala jetre (fulminantni hepatitis)
- reakcija na lijek sa sistemskim simptomima (reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima)

Sljedeći slučajevi također su prijavljeni kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima:

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica
- upala gušterače
- smanjenje ili abnormalnost kožnog osjeta.

Ovi slučajevi često se vežu za druge antiretrovirusne lijekove te se njihova pojava može očekivati kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, ne čini se da su ovakvi slučajevi uzrokovani liječenjem Viramuneom.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Može doći do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija), što je češće u djece. Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), koje može biti povezano s terapijom nevirapinom, također je češće opaženo u djece. Kao i u slučaju simptoma pojave osipa, molimo, obavijestite liječnika o svakoj nuspojavi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viramune

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Viramune se treba upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viramune sadrži

- Djelatna tvar je nevirapin. Svakih 5 ml sadrži 50 mg djelatne tvari nevirapina (u obliku hemihidrata).
- Drugi sastojci su:
 - karbomer,
 - metilparahidroksibenzoat,
 - propilparahidroksibenzoat,
 - sorbitol,
 - saharoza,
 - polisorbat 80,
 - natrijev hidroksid i
 - voda.

Kako Viramune izgleda i sadržaj pakiranja

Viramune oralna suspenzija je bijela do bjelkasta homogena suspenzija.

Viramune oralna suspenzija je dostupna u plastičnim bocama sa suspenzijom za primjenu kroz usta, s 240 ml suspenzije u jednoj boci.

Viramune je također dostupan u obliku tableta od 200 mg za stariju djecu i odrasle.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 Portugal, 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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem nevirapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Viramune i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune
3. Kako uzimati Viramune
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viramune
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viramune i za što se koristi

Viramune pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Djelatna tvar ovog lijeka je nevirapin. Nevirapin spada u skupinu lijekova protiv HIV-a koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-i). Reverzna transkriptaza je enzim potreban HIV-u radi umnožavanja. Nevirapin blokira djelovanje reverzne transkriptaze. Zaustavljanjem djelovanja reverzne transkriptaze, Viramune pomaže u kontroli HIV1 infekcije.

Viramune je indiciran za liječenje HIV-om inficiranih odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi tri i više godina koji mogu gutati tablete. Viramune se mora uzimati zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Liječnik će preporučiti najbolje lijekove za Vas.

Viramune tablete s produljenim oslobađanjem se primjenjuju isključivo nakon dvotjednog liječenja drugim oblikom Viramunea (tablete s trenutnim oslobađanjem ili suspenzija), osim ako ste trenutno na Viramuneu i prebacujete se na oblik s produljenim oslobađanjem.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viramune

Nemojte uzimati Viramune

- ako ste alergični na nevirapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste prije uzimali Viramune te ste morali prekinuti liječenje jer ste patili od:
 - teškog kožnog osipa
 - kožnog osipa s drugim simptomima, na primjer:
 - vrućica
 - pojava mjehurića
 - rane u ustima
 - upala oka
 - oticanje lica
 - opće oticanje

- nedostatak zraka
- bol u mišićima ili zglobovima
- opći osjećaj bolesti
- bol u trbuhu
- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije)
- upala jetre (hepatitis)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste morali prekinuti liječenje Viramuneom zbog promjena u funkciji jetre
- ako uzimate lijekove koji sadrže biljnu tvar gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Ova biljna tvar može zaustaviti pravilno djelovanje Viramunea.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Viramune.

Tijekom prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom, vrlo je važno da Vi i Vaš liječnik pratite znakove reakcija na jetri i koži. One mogu postati teške i čak opasne po život. Tijekom prvih 6 tjedana liječenja rizik od takvih reakcija je najveći.

Ako dobijete teški osip ili preosjetljivost (alergijske reakcije koje se mogu pojaviti u obliku osipa) popraćene drugim nuspojavama kao što su

- vrućica,
- pojava mjehurića,
- ranice u ustima,
- upala oka,
- oticanje lica,
- opće oticanje,
- nedostatak zraka,
- bol u mišićima ili zglobovima,
- opći osjećaj bolesti,
- ili bol u trbuhu

MORATE SMJESTA PREKINUTI UZIMANJE VIRAMUNEA I ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU jer takve reakcije mogu biti potencijalno opasne po život te dovesti do smrti.

Ako se ikada imali samo blage simptome osipa bez drugih reakcija, molimo, odmah obavijestite liječnika koji će Vam savjetovati je li potrebno prekinuti uzimanje Viramunea.

Ako imate simptome koji ukazuju na oštećenje jetre, kao što su

- gubitak apetita,
- mučnina,
- povraćanje,
- žuta koža (žutica),
- bol u trbuhu

prekinite uzimanje Viramunea i odmah se javite liječniku.

Ako razvijete teške jetrene, kožne ili reakcije preosjetljivosti dok uzimate Viramune, NIKAD NE UZIMAJTE VIRAMUNE ponovno bez savjetovanja s liječnikom.

Viramune uzimajte u dozama koje je propisao liječnik. Ovo je osobito važno unutar prvih 14 dana liječenja (za više informacija pogledajte dio „Kako uzimati Viramune“).

Slijedeće skupine bolesnika su pod povećanim rizikom razvoja problema s jetrom:

- žene
- osobe inficirane hepatitisom B ili C
- osobe s poremećenim rezultatima testova jetrene funkcije
- bolesnici prethodno neliječeni antiretrovirusnim lijekovima, s povišenim brojem CD4 stanica na početku terapije Viramuneom (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)
- bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a koji imaju detektabilnu razinu HIV-1 virusa u plazmi i povišeni broj CD4-stanicama na početku terapije (žene s više od 250 stanica/mm³, muškarci s više od 400 stanica/mm³)

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) i anamnezom oportunističkih infekcija (bolest koja se definira kao AIDS), ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale uzrokovani prethodnim infekcijama. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, osposobljavajući organizam za borbu protiv infekcija koje bi mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite simptome infekcije, molimo, odmah obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, također se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo tijela) nakon početka primjene lijekova za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji se mogu javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo kakve simptome infekcije ili druge simptome kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i stopalima te se miče prema gore u smjeru trupa tijela, palpitacije, tremor ili hiperaktivnost, molimo, odmah obavijestite liječnika kako bi Vam propisao potrebno liječenje.

U bolesnika koji primaju kombiniranu retrovirusnu terapiju može doći do promjena tjelesnih masnoća. Javite se liječniku ako primijetite promjene u tjelesnim masnoćama (pogledajte dio 4 “*Moguće nuspojave*”).

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (smrt koštanog tkiva uzrokovana gubitkom opskrbe kosti krvlju). Duljina trajanja kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška slabost imunološkog sustava i viši indeks tjelesne mase mogu biti neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (pogotovo u području kuka, koljena i ramena) te teškoće u kretanju. Ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Ako istodobno uzimate nevirapin i zidovudin, molimo, obavijestite svog liječnika jer će Vas možda trebati uputiti na provjeru bijelih krvnih stanica.

Ne uzimajte Viramune nakon izlaganja HIV-u, osim ako Vam nije postavljena dijagnoza HIV-a te Vas liječnik na to uputi.

Prednizon se ne smije primjenjivati u liječenju osipa povezanog s Viramuneom.

Ako uzimate oralne kontraceptive (npr. „pilule“) ili druge hormonske metode kontrole rađanja tijekom liječenja Viramuneom, trebete koristiti barijernu kontracepciju (npr. kondomi) kako bi dodatno spriječili trudnoću i daljnji prijenos HIV-a.

Ako primete hormonsku terapiju u post menoapuzi, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako uzimate ili vam je propisan rifampicin za liječenje tuberkuloze, molimo, obavijestite svog liječnika prije nego uzmete ovaj lijek s Viramuneom.

Viramune tablete s produljenim oslobađanjem ili njihovi dijelovi mogu ponekad proći te se primijetiti u stolici (fecesu). Oni mogu izgledati poput cijelih tableta, međutim, ne postoji dokaz o utjecaju ovog na djelotvornost nevirapina.

Djeca i adolescenti

Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem mogu uzimati djeca ako:

- su ≥ 8 godina starosti i teže 43,8 kg ili više
- su stariji od 3 i mlađi od 8 godina starosti te teže 25 kg ili više
- imaju površinu tijela 1,17 kvadratnih metara ili više

Za manju djecu dostupna je oralna suspenzija u tekućem obliku.

Drugi lijekovi i Viramune

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika o svim drugim lijekovima koje uzimate prije nego počnete uzimati Viramune. Liječnik će možda morati pratiti ima li taj drugi lijek još djelovanje, a možda će biti potrebno i prilagoditi dozu. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku svih drugih lijekova protiv HIV-a koje uzimate u kombinaciji s Viramuneom.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli:

- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, lijek za liječenje depresije)
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- rifabutin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- makrolidi, npr. klaritromicin (lijek za liječenje bakterijskih infekcija)
- flukonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- itrakonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- metadon (lijek koji se primjenjuje u liječenju opijatskih ovisnika)
- varfarin (lijek za smanjenje zgrušavanja krvi)
- hormonske kontraceptive (npr. "pilule")
- atazanavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- lopinavir/ritonavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- fosamprenavir (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- efavirenz (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- etravirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- rilpivirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- zidovudin (drugi lijek za liječenje HIV-infekcije)
- elvitegravir/kobicistat (drugi lijek za liječenje infekcije HIV-om)

Liječnik će pažljivo pratiti učinak Viramunea i svakog od ovih lijekova ako ih uzimate zajedno.

Uzimanje Viramunea s hranom i pićem

Ne postoje ograničenja u uzimanju Viramunea s hranom i pićem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje **se ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom uzimanja Viramunea možete osjetiti umor. Nužan je oprez ako vršite radnje kao što su upravljanje vozilima ili rad s alatima ili strojevima. Ako osjetite umor, morate izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad s alatima ili strojevima.

Viramune sadrži laktozu

Viramune tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu (mliječni šećer).

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Viramune

Viramune se ne smije uzimati sam. Potrebno ga je uzimati uz najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka. Liječnik će preporučiti lijekove koji su najbolji za Vas.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza:

Odrasli:

Doza je jedna Viramune 200 mg tableta na dan prvih 14 dana liječenja (uvodno razdoblje). Dostupno je posebno pakiranje Viramune 200 mg tablete za uvodno razdoblje. Nakon 14 dana uobičajena doza je jedna 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem jednom na dan.

Vrlo je važno uzimati samo jednu Viramune tabletu na dan prvih 14 dana („uvodno“ razdoblje). U slučaju pojave osipa tijekom tog razdoblja, ne počinjite s uzimanjem Viramune tableta s produljenim oslobađanjem, već se posavjetujte s liječnikom.

Pokazalo se da 14-dnevno „uvodno“ razdoblje smanjuje rizik od kožnog osipa.

Bolesnici koji su već na tabletama s trenutnim oslobađanjem ili oralnoj suspenziji mogu se prebaciti na tablete s produljenim oslobađanjem bez uvodnog razdoblja.

S obzirom da se Viramune uvijek uzima zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima, potrebno je pažljivo slijediti upute za druge lijekove koje uzimate. Ove upute se nalaze u uputama koje se prilažu uz te lijekove.

Viramune je također dostupan u obliku oralne suspenzije (za sve skupine po dobi, tjelesnoj težini i BSA)

Potrebno je nastaviti uzimati Viramune toliko dugo koliko to kaže liječnik.

Kao što je objašnjeno u prethodnom dijelu «Upozorenja i mjere opreza», liječnik će pratiti Vaše jetrene testove ili nuspojave kao što je osip. Zavisno od rezultata, odlučit će o mogućem prekidu ili prestanku liječenja Viramuneom. Nakon toga, možda će odlučiti o ponovnom početku s nižom dozom.

Ako imate disfunkciju bubrega ili jetre bilo kojeg stupnja, molimo, primjenjujte isključivo Viramune 200 mg tablete ili Viramune 50 mg/5 ml oralnu suspenziju.

Viramune tablete s produljenim oslobađanjem uzimajte samo kroz usta. Ne žvačite tablete s produljenim oslobađanjem. Možete uzimati Viramune s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Viramunea nego što ste trebali

Ne uzimajte više Viramunea nego što je propisao liječnik i nego što je navedeno u ovoj uputi. Trenutno postoji malo informacija o učincima predoziranja Viramuneom. Ako ste uzeli više Viramunea nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Viramune

Pokušajte ne propustiti dozu. Ako primjetite da ste propustili dozu unutar 8 sati od vremena kad ste ju trebali uzeti, uzmite propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako primijetite nakon više od 8 sati kad ste trebali uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Viramune

Uzimanje svih doza u odgovarajuće vrijeme:

- uvelike povećava učinkovitost kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje uzimate
- smanjuju se izgledi za razvoj otpornosti HIV-infekcije na antiretrovirusne lijekove koje uzimate.

Važno je nastaviti s ispravnim uzimanjem Viramunea, kao što je prethodno opisano, osim ako Vam

liječnik da uputu da prekinete uzimati Viramune.

Ako prekinete uzimanje Viramunea na dulje od 7 dana, liječnik će Vam preporučiti početak s 14-dnevnim "uvodnim" razdobljem uz Viramune tablete (prethodno opisano) još jedanput, prije vraćanja na jednokratnu dnevnu dozu Viramune tableta s produljenim oslobađanjem.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

U liječenju HIV infekcije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi, što je djelomično povezano s obnovljenim zdravstvenim stanjem i stilom života, a u slučaju lipida u krvi ponekad sa samim lijekovima za HIV. Liječnik će Vas uputiti na testiranja za ove promjene.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao što je navedeno u dijelu «Upozorenja i mjere opreza», najvažnije nuspojave Viramunea su teške i po život opasne kožne reakcije te ozbiljna oštećenja jetre. Ove reakcije događaju se uglavnom u prvih 18 tjedana liječenja Viramuneom. To je, znači, važno razdoblje koje zahtijeva pomno liječničko praćenje.

Ako ikad opazite simptome bilo kakvog osipa, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako se osip pojavi, obično je blagog do umjerenog oblika. Međutim, u nekih bolesnika osip, koji se pojavljuje u obliku mjehurića na koži, može biti težak i po život opasan (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), a zabilježeni su i smrtni ishodi. Većina slučajeva, i teškog kao i blagog/umjerenog osipa se javlja u prvih šest tjedana liječenja.

Ako se pojavi osip te osjećate mučninu, morate prekinuti liječenje i odmah se javiti liječniku.

Može doći do pojave reakcija preosjetljivosti (alergijske reakcije). Takve reakcije mogu se pojaviti u obliku anafilaksije (teški oblik alergijske reakcije) sa simptomima kao što su:

- osip
- oticanje lica
- problemi pri disanju (bronhospazam)
- anafilaktički šok

Reakcije preosjetljivosti se također mogu pojaviti u obliku osipa uz druge nuspojave kao što su:

- vrućica
- mjehurići na koži
- ranice u ustima
- upala oka
- oticanje lica
- opće oticanje
- nedostatak zraka
- bol u mišićima ili zglobovima
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- opći osjećaj bolesti
- teški problemi s jetrom ili bubrezima (zatajenje jetre ili bubrega).

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete osip ili neku drugu nuspojavu reakcije preosjetljivosti (alergijska reakcija). Takve reakcije mogu biti po život opasne.

Abnormalna funkcija jetre prijavljena je uz primjenu Viramunea. Ovo uključuje neke slučajeve upale jetre (hepatitis), koje mogu biti iznenadne i intenzivne (fulminantni hepatitis), te zatajanje jetre, od kojih

oboje mogu biti fatalne.

Obavijestite liječnika ako dobijete neki od sljedećih kliničkih simptoma oštećenja jetre:

- gubitak apetita
- mučnina
- povraćanje
- žuta koža (žutica)
- bol u trbuhu

Nuspojave opisane u nastavku su imali bolesnici kojima su davane Viramune 200 mg tablete tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip
- vrućica
- glavobolja
- bol u trbuhu
- mučnina
- mekana stolica (proljev)
- osjećaj umora (umor)

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- alergijska reakcija koju karakteriziraju osip, oticanje lica, problemi pri disanju (bronhospazam) ili anafilaktički šok
- reakcija na lijek s općim simptomima (reakcija na lijek s eozinofilijom i općim simptomima)
- iznenadna i intenzivna upala jetre (fulminantni hepatitis)
- teški i po život opasni osipi kože (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- žuta koža (žutica)
- koprivnjača (urtikarija)
- tekućina ispod kože (angioneurotski edem)
- povraćanje
- bol u mišićima
- (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- abnormalni nalazi jetrenih testova
- snižena razina fosfora u krvi
- povišeni krvni tlak

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala jetre (hepatitis)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Nuspojave opisane u nastavku su imali bolesnici kojima su davane Viramune tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno u liječenju održavanja:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip
- glavobolja
- bol u trbuhu
- mučnina
- upala jetre (hepatitis)
- osjećaj umora (umor)
- abnormalni nalazi jetrenih testova
- vrućica
- povraćanje

- mekana stolica (proljev)

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- alergijska reakcija koju karakteriziraju osip, oticanje lica, problemi s disanjem (bronhospazam) ili anafilaktički šok
- reakcija na lijek s općim simptomima (reakcija na lijek s eozinofilijom i općim simptomima)
- iznenadna i intenzivna upala jetre (fulminantni hepatitis)
- teški i po život opasni osipi kože (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- žuta koža (žutica)
- koprivnjača (urtikarija)
- tekućina ispod kože (angioneurotski edem)
- bol u mišićima (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- snižena razina fosfora u krvi
- povišeni krvni tlak

Sljedeći slučajevi također su prijavljeni kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima:

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica
- upala gušterače
- smanjenje ili abnormalnost kožnog osjeta.

Ovi slučajevi često se vežu za druge antiretrovirusne lijekove te se njihova pojava može očekivati kada se Viramune primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, ne čini se da su ovakvi slučajevi uzrokovani liječenjem Viramuneom.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Može doći do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija), što je češće u djece. Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), koje može biti povezano s terapijom nevirapinom, također je češće opaženo u djece. Kao i u slučaju simptoma pojave osipa, molimo, obavijestite liječnika o svakoj nuspojavi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viramune

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru ili bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Viramune se mora upotrijebiti unutar 2 mjeseca od otvaranja bočice.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viramune sadrži

- Djelatna tvar je nevirapin. Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg nevirapina.
- Drugi sastojci su laktoza (u obliku hidrata), hipromeloza, žuti željezov oksid i magnezijev stearat.

Kako Viramune izgleda i sadržaj pakiranja

Žute, ovalne i bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem. Tablete s produljenim oslobađanjem su veličine oko 9,3 x 19,1 mm, s utisnutom oznakom V04 na jednoj strani i simbolom tvrtke na drugoj. Viramune 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem dostupne su u blisterima s 30 ili 90 tableta u kutiji. Također, 30 Viramune 400 mg tableta s produljenim oslobađanjem dostupno je i u bočicama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Viramune je također dostupan u obliku oralne suspenzije ili tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 Portugal, 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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.