

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 200 mg tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg nevirapint tartalmaz tablettánként (vízmentes formában).

Ismert hatású segédanyagok

318 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tablettánként.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ovális, domború felületű tablettá. Egyik oldalán „54 193” kódjelzéssel ellátott, úgy, hogy egy bemetszés az „54” és „193” feliratokat elválasztja egymástól. A másik oldala cégjelzéssel ellátott. A tablettán lévő bemetszés nem a tablettá széttörésére szolgál.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Viramune más antiretrovirális szerekkel kombinálva, HIV-1-fertőzött felnőttek, serdülők és bármilyen életkorú gyermekek számára javallott (lásd 4.2 pont).

A klinikai tapasztalatok többségét nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k) és Viramune kombinált alkalmazása során szerezték. A Viramune-kezelés befejezését követő terápiát a klinikai tapasztalatokra és rezisztencia vizsgálatokra alapozva kell megválasztani (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Viramune-t kizárólag HIV-fertőzés kezelésében jártas szakember alkalmazhatja.

Adagolás

16 éves és annál idősebb betegek

A Viramune javasolt adagja a kezelés első 14 napján 1×200 mg naponta (ez a bevezető periódus azért szükséges, mert úgy találták, hogy ez csökkenti a bőrkiütések gyakoriságát). Ezt követően 2×200 mg-ra kell növelni a napi adagot és legalább két másik antiretrovirális szerrel együtt kombinációban kell adni a Viramune-t.

Ha a beteg 8 órán belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, akkor be kell vennie a szükséges adagot amint lehet. Ha az adag kimaradását több mint 8 órával később veszi észre, akkor a következő adagot a szokásos időben vegye be.

Az adagolás szempontjai

Ha a 14 napos, 200 mg /nap dózissal végzett bevezető kezelés időszakában bőrkiütés alakul ki, a bőrelváltozások megszűnéséig nem szabad emelni a Viramune adagját. Az izolált bőrkiütés állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.4 pont). A naponta 200 mg dózisban történő alkalmazást

nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aluldozírozás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni.

Azok a betegek, akik a nevirapin-kezelést 7 napnál tovább szüneteltetik, a terápiát a javasolt 2 hetes bevezető kezeléssel kezdjék újra.

A toxikus hatások a Viramune-kezelés felfüggesztését indokolják (lásd 4.4 pont).

Idősek

A nevirapint 65 évnél idősebb betegek esetén célzottan még nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű, dialízisre szoruló betegeknek ajánlatos további 200 mg nevirapint adni minden egyes dialízis kezelés után. Azon betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 20 ml/perc, nem szükséges módosítani az adagot (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A nevirapin nem alkalmazható súlyos (Child–Pugh-féle C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani az adagot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Viramune 200 mg-os tablettát a fent ismertetett adagolási sémának megfelelően nagyobb gyermekeknek, legfőképpen 16 évesnél fiatalabb, de 50 kg-nál nagyobb testtömegű serdülőknek és olyan serdülőkorú betegeknek adható, akik Mosteller-képlet alapján számolt testfelülete $1,25 \text{ m}^2$ -nél nagyobb. 50 kg-nál kisebb testtömegű vagy $1,25 \text{ m}^2$ -nél kisebb testfelületű gyermekek kezelésére a testtömeg vagy testfelület szerint adagolható Viramune belsőleges szuszpenzió alkalmazható (lásd a Viramune belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírásában).

Háromévesnél fiatalabb gyermekek

A Viramune 3 évesnél fiatalabb és más korcsoportba tartozó betegek számára azonnali hatóanyag-leadású belsőleges szuszpenzió formájában is elérhető (lásd a belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

Az alkalmazás módja

A tablettákat folyadékkal kell bevenni, és nem szabad összetörni vagy szétrágni. A Viramune tablettát bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Viramune ismételt adása azoknál a betegeknél, akiknél tartósan meg kellett szakítani a nevirapin-kezelést súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel társuló bőrkiütés vagy túlérzékenységi reakció, továbbá klinikai tüneteket okozó hepatitisz kialakulása miatt.

Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C), vagy a kezelést megelőzően a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GOT- vagy GPT-érték, amíg az a normálérték felső határának ötszöröse alatt nem állandósul.

A Viramune ismételt adása azoknál a betegeknél, akiknek előzőleg a normálérték felső határát több mint ötszörösén meghaladó GOT- vagy GPT-értékük volt, és a nevirapin-kezelés újrakezdése után röviddel ismét májműködési zavarok jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Orbánfü (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövény-készítményekkel nem adható együtt, mivel ezek csökkenthetik a nevirapin plazmaszintjét és klinikai hatékonyságát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Viramune-t kizárólag kombinációban, legalább két másik antiretrovirális szerrel együtt kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

A Viramune-t nem szabad önmagában alkalmazni, mivel kimutatták, hogy bármely antiretrovirális szer monoterápiában történő alkalmazása vírusrezisztencia kialakulásához vezethet.

A nevirapin-kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során gondosan figyelemmel kell kísérni a betegek állapotát, hogy a súlyos-életveszélyes bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma [SJS] és toxikus epidermális necrolysis [TEN]), valamint a súlyos hepatitis/májelégtelenség esetleges jelentkezését észrevegyék. A súlyos májműködési rendellenességek és bőrreakciók kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. A májkárosodás veszélye ezt követően is fennáll, ezért továbbra is szükséges a gyakori ellenőrzés. A nevirapin-kezelés elkezdésekor a női nem és a magas (felnőtt nőknél 250/mm³-nél és felnőtt férfiaknál 400/mm³-nél nagyobb) CD4-sejtszám nagyobb kockázatot jelent a hepatitis mellékhatások tekintetében, ha a betegek kimutatható – legalább 50 kópia/ml koncentrációjú – plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek a nevirapin-kezelés elkezdésekor. Mivel kontrollós és nem kontrollós klinikai vizsgálatokban főként az 50 kópia/ml vagy a magasabb plazma HIV-1 vírusterhelésű betegeknek súlyos és életveszélyes hepatotoxicitás kialakulását figyelték meg, a nevirapin adása nem kezdhető el azoknál a felnőtt nőknél, akiknek a CD4-sejtszáma 250 sejt/mm³-nél, illetve azoknál a felnőtt férfiaknál, akiknek a CD4-sejtszáma 400 sejt/mm³-nél nagyobb és kimutatható plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek, hacsak a kezelés várható előnyei felül nem múlják a kockázatokat. Egyes esetekben a kezelés abbahagyása ellenére progrediált a májkárosodás. Hepatitis okozta panaszok és tünetek, súlyos bőr-, ill. túlérzékenységi reakció jelentkezésekor abba kell hagyni a nevirapin szedését és haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. Súlyos máj-, bőr- vagy túlérzékenységi reakciók lezajlása után nem szabad újratekdeni a nevirapin-kezelést (lásd 4.3 pont).

Ezen kívül, szigorúan be kell tartani a gyógyszer adagolására vonatkozó előírásokat – ez különösen a 14 napos bevezető kezelés ideje alatt elengedhetetlen (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók

A nevirapinnal kezelt betegek esetében – rendszerint a kezelés első 6 hetében – súlyos, életveszélyes, olykor halálos kimenetelű bőrreakciókat észleltek. Többek között Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolizisról, továbbá bőrkiütéssel, valamint szisztémás és viscerális tünetekkel járó túlérzékenységi reakciók kialakulásáról számoltak be. A kezelés első 18 hetében rendkívül gondosan kell figyelemmel kísérni a betegek állapotát. Izolált bőrkiütés megjelenése után különösen szoros ellenőrzés szükséges. Súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnyalválykahártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolizis) esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin adását. Bőrkiütéssel és szisztémás tünetekkel, valamint zsigeri elváltozásokkal (pl. hepatitiszsel, eosinophiliával, granulocytopeniával és a veseműködés zavarával) járó túlérzékenységi reakció kialakulása esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin-kezelést (lásd 4.4 pont).

A Viramune ajánlott adagját meghaladó dózisban szedve növekedhet a bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolizis) gyakorisága és súlyossága.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a Viramune alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

Megállapították, hogy a bevezető 14 napos kezeléssel egy időben alkalmazott 40 mg/nap dózisú prednizon nem csökkenti a Viramune alkalmazása során jelentkező bőrkiütések előfordulási gyakoriságát – sőt a kezelés első 6 hetében inkább fokozza a bőrkiütések előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

Súlyos bőrreakció kialakulására hajlamosít többek között, ha a bevezető 14 napos kezelés ideje alatt nem a javasolt 200 mg-os kezdő dózisban adagolják a nevirapint, valamint, ha a beteg csak hosszú idővel a kezdeti tünetek jelentkezése után fordul orvoshoz. Nőknél a bőrkiütés előfordulásának esélye nagyobb, mint férfiaknál, függetlenül attól, hogy a kezelés tartalmaz, vagy nem tartalmaz nevirapin-terápiát.

Tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy a nevirapin legfőbb toxikus mellékhatása a bőrkiütés. Tanácsolni kell, hogy bármilyen bőrkiütés észlelésekor azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz – a bevezető tünetek jelentkezése után ezt semmiképpen se halogassák. A nevirapin okozta bőrkiütések többsége a kezelés első 6 hetében alakul ki, ezért ebben az időszakban különösen gondosan kell ellenőrizni a betegeknél a bőrkiütések megjelenését. Arra is figyelmeztetni kell őket, hogy a kéthetes bevezető kezelés ideje alatt jelentkező bőrkiütés esetén nem szabad növelni a gyógyszeradagot, erre csak a bőrelváltozások teljes megszűnése után kerülhet sor. A naponta 200 mg dózisban történő alkalmazást nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aluldozírozás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnyálkahártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés esetén hagyják abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljanak orvoshoz. Ezeknél a betegeknél nem szabad újratekinteni a nevirapin-kezelést.

Ha a betegnél nevirapin szedésével összefüggő bőrkiütés gyanúja merül fel, májfunkciós vizsgálatot kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mértékű májenzim emelkedés fordul elő (GOT vagy GPT meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét), végleg abba kell hagyni a nevirapin adását.

Szisztémás tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) illetve zsigeri elváltozásokkal (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, vesefunkciós zavarok) társuló bőrkiütés esetén végleg abba kell hagyni, és nem szabad újra kezdeni a nevirapin adását (lásd 4.3 pont).

Májműködést befolyásoló hatások

A nevirapinnal kezelt betegek esetében súlyos-életveszélyes hepatotoxicitást, esetenként halált okozó fulmináns hepatitist figyeltek meg. A kezelés első 18 hete kritikus, ezért szoros felügyeletet igényel. Májműködési zavarok kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. Mindazonáltal a veszély ezt követően is fennáll, így gyakori ellenőrzés szükséges.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a nevirapin alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

A májműködést károsító mellékhatások kockázata nagyobb általánosságban az antiretrovirális kezelés során, a nevirapint is tartalmazó kombinált kezeléseket is beleértve, ha a kezelés előtt a GOT- vagy GPT-értékek elérik vagy meghaladják a normálérték felső határának 2,5-szeresét és/vagy a beteg kórelőzményében korábban kialakult, krónikus hepatitis B és/vagy C fertőzés is szerepel.

A nőket és a korábban nem kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magasabb CD4-sejtszámú betegeket fokozottan fenyegeti a hepaticus mellékhatások kockázata. A tünetekkel járó, gyakran bőrkiütéshez társuló hepaticus hatások kockázata nők esetében háromszor nagyobb, mint férfiak esetében (5,8% vs. 2,2%). Ezen kívül, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magas CD4-sejtszámú, korábban nem kezelt, mindkét nemű, a plazmában kimutatható HIV-1-RNS-sel rendelkező betegeket is fokozottan fenyegeti a klinikai (panaszokat és tüneteket okozó) hepaticus események kockázata. Egy retrospektív szemleletanulmány megállapítása szerint, amelyet főként az 50 kópia/ml vagy

magasabb plazma HIV-1 vírusterhelésű betegeken végeztek, a 250 sejt/mm³-t meghaladó CD4-sejtszámú nőbetegek esetében 12-szer nagyobb a szimptomás hepaticus mellékhatások kockázata, mint a 250 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú nők csoportjában (11,0% vs. 0,9%). A férfiak esetében a plazmában kimutatható HIV-1-RNS és 400 sejt/mm³ CD4-sejtszám felett észleltek kockázatfokozódást a 400 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú férfibetegekhez képest (6,3% vs. 1,2%). A toxicitás fokozott kockázatának CD4 számhoz kapcsolható küszöbértéke nem volt kimutatható azoknál a betegeknél, akiknél nem mérhető a plazma vírusterhelése (i.e. < 50 kópia/ml).

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy a nevirapin fő toxikus hatása a májműködési zavar, ezért a kezelés első 18 hetében szoros ellenőrzés szükséges. Arra is figyelmeztetni kell őket, hogy hepatitisre utaló tünetek jelentkezésekor hagyják abba a nevirapin szedését, és haladéktalanul forduljanak orvoshoz – ekkor a szükséges kivizsgálásnak többek között a májfunkciós próbák elvégzését is tartalmaznia kell.

A májműködés monitorozása

A nevirapin-kezelés elkezdése előtt, illetve annak ideje alatt – megfelelő időközönként – klinikai laboratóriumi vizsgálatokat (többek között májfunkciós próbákat) kell végezni.

Olykor már a nevirapin-kezelés első heteiben észlelték a májfunkciós értékek kórossá válását.

A májenzimek aktivitásának tünetmentes fokozódása nem feltétlenül tekintendő a nevirapin-kezelés ellenjavallatának. A GGT-aktivitás tünetekkel nem járó fokozódása úgyszintén nem zárja ki a kezelés folytatását.

A kezelés első 2 hónapjában kéthetente, ezt követően a 3. hónapban, azután rendszeresen kell megismételni a májfunkciós próbákat. Hepatitis és/vagy túlérzékenységi reakció kialakulását jelző panaszok és tünetek észlelése esetén ezt soron kívül is el kell végezni.

A kezelés előtt vagy alatt a normálérték felső határát több mint 2,5-szeresen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek esetén a májműködést gyakrabban szükséges ellenőrizni a rendszeres klinikai vizitek alkalmával. Azon betegeknél, akiknek a kezelés előtti GOT- vagy GPT-értéke meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét a nevirapint nem szabad adni addig, amíg a GOT/GPT alapértékük a normálérték felső határának ötszöröse alatt nem állandósul (lásd 4.3 pont).

A betegeknél és az orvosoknak figyelniük kell a hepatitis bevezető tüneteire és jeleire (étvágytalanság, émelygés, sárgaság, bilirubinuria, acholiás széklet, hepatomegalia vagy a máj nyomásérzékenysége). Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a felsorolt panaszok és tünetek észlelésekor azonnal forduljanak orvoshoz.

A normálérték felső határát több mint ötszörösen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek észlelésekor azonnal le kell állítani a nevirapin adását. Ha ezt követően a GOT, GPT enzimek értéke normalizálódik és a betegnek nincs hepatitisre utaló tünete, bőrkiütése, szisztémás tünetei vagy egyéb, valamely szerv működészavarára utaló tünete – egyedi mérlegelés alapján – lehetséges a nevirapin-kezelés újratekzdése. Ebben az esetben 14 napon keresztül napi 200 mg-os kezdő adagot, illetve ezt követően 400 mg/nap dózist kell adni. A májműködést ezekben az esetekben még gyakrabban kell ellenőrizni. Amennyiben a májfunkciós zavarok újra visszatérnek, a nevirapin-terápiát végleg abba kell hagyni.

Panaszokat és klinikai tüneteket (étvágytalanság, émelygés, hányás, icterus) okozó hepatitis, VALAMINT kóros laboratóriumi értékek (mint például közepesen súlyos, vagy súlyos májkárosodásra utaló laboratóriumi eredmények (a GGT kivételével)) észlelése esetén abba kell hagyni a nevirapin-terápiát. A Viramune adását nem szabad újból megkísérelni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a nevirapin okozta, klinikai tünetekkel járó hepatitis kialakulása miatt kellett félbeszakítani.

Májbetegségek

A Viramune biztonságosságát és hatásosságát jelentős májbetegségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C) ellenjavallt a Viramune alkalmazása (lásd 4.3 pont). Farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodás esetén a nevirapin körültekintően kell alkalmazni. Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő, krónikus B- vagy C-hepatitises betegek esetében fokozott a májműködést károsító súlyos, illetve potenciálisan fatális mellékhatások kockázata. A hepatitis B- vagy C-vírus elleni szerek egyidejű alkalmazása esetén ezek alkalmazási előírását is át kell tanulmányozni.

Májbetegségben – beleértve az idült aktív hepatitist – szenvedő betegekben a szokványosnál gyakrabban lépnek fel májfunkciós zavarok a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért májműködésüket az általános gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodása esetén megfontolandó a kezelés felfüggesztése vagy abbahagyása.

Egyéb figyelmeztetések

Expozíció utáni profilaxis: Nem HIV-fertőzött egyéneknél, az ismételt adagolású nevirapin post-expozíciós profilaxisban (PEP) – egy nem jóváhagyott indikációban – alkalmazva olyan súlyos hepatotoxicitást okozott, ami esetenként májtranszplantációt tett szükségessé. A PEP-pel foglalkozó speciális vizsgálatban a Viramune hatásait – különös tekintettel a kezelés időtartamára – nem tanulmányozták, ezért ez határozottan ellenzett.

A kombinációs nevirapin-kezelés nem gyógyítja meg a HIV-1-fertőzött betegeket; az előrehaladott HIV-1 fertőzést kísérő társbetegségek, beleértve az opportunista fertőzéseket is, továbbra is felléphetnek.

Más hormonális fogamzásgátló, mint a depo-medroxiprogesteron-acetát (DMPA), nem alkalmazható Viramune-t szedő nőknél, mivel a nevirapin csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmaszintjét. Célszerű a barrier elvű módszerek alkalmazása (pl. óvszer használata) – ily módon a HIV-fertőzés átvitelének kockázata is csökkenthető. Ezen kívül, ha a menopausát követően hormonkészítményt adnak egyidejűleg a nevirapin-kezelés ideje alatt, ellenőrizni kell a hormonterápia hatékonyságát.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, valamint vérlipid- és glükózsztint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyított a terápia hatása, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs kellő bizonyíték arról, hogy az összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipidanyagcsere rendellenességeit klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatok során a Viramune a HDL-koleszterinszint növekedésével, valamint összességében az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány javulásával járt. Mindazonáltal célzott vizsgálatok hiányában ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Mindemellett a Viramunról nem mutatták ki, hogy a glükózanyagcsere-zavar okozója lenne.

Osteonecrosis: annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunosuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakció általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a

cytomagalóvírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról is beszámoltak az immunreaktiváció kialakulásakor; bár a rohamok megjelenési ideje a beszámoló alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek.

A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján nem javasolt a rifampicin és a nevirapin egyidejű alkalmazása. Nem javasolt továbbá a Viramune kombinációban történő alkalmazása a következő szerekkel: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (kobicisztáttal kombinálva), atazanavir (ritonavirrel kombinálva), fozamprenavir (amennyiben nem alacsony dózisu ritonavirrel egyidejűleg alkalmazzák) (lásd 4.5 pont).

A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisu zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.

Laktóz: A Viramune tableta javasolt maximális napi adagja 636 mg laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nevirapin a CYP3A és potenciálisan a CYP2B6 induktora, és a maximális enzimindukció a többadagos kezelés kezdetét követően 2-4 héttel jelentkezik.

A nevirapin egyttadása esetén csökkenhet azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációja, amelyek ugyanezt a metabolikus utat használják. Gondosan kell monitorozni a P450 által metabolizált gyógyszerek terápiás hatásosságát, ha azokat nevirapinnal kombinációban alkalmazzák.

A nevirapin felszívódását az étkezés, antacidák vagy alkalikus pufferrel készülő gyógyszerek nem befolyásolják.

Az interakciós adatok többsége – ahol elérhető – geometriai átlagként 90%-os confidencia intervallummal (90% CI) együtt van feltüntetve.

ND = nincs meghatározva

↑ = nő, ↓ = csökken, ↔ = nincs hatás

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölsönhatás	Javaslatok egyidejű alkalmazás esetére
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
<i>NRTI-k</i>		
Didanozin 100-150 mg naponta kétszer	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} ND Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	A didanozin és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Emtricitabin	Az emtricitabin nem gátolja a human CYP450 enzimeket.	A Viramune és az emtricitabin dózismódosítás nélkül adható együtt.
Abakavir	A humán májmikroszómákban az abakavir nem gátolja citokróm P450 izoenzimeket.	A Viramune és az abakavir dózismódosítás nélkül adható együtt.

Lamivudin 150 mg naponta kétszer	A lamivudin clearance-e és megoszlási térfogata nem változik, ami arra utal, hogy a nevirapinnak nincs induktor hatása a lamivudin clearance-re.	A lamivudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Sztavudin: 30/40 mg naponta kétszer	Sztavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Sztavudin C _{min} ND Sztavudin C _{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: történeti kontrollal összehasonlítva a szintek változatlanoknak tűnnek.	A sztavudin és a Viramune dózismódosítása nélkül adható együtt.
Tenofovir 300 mg naponta	A tenofovir nem hat a nevirapin plazmaszintjeire. A nevirapin plazmaszintjei nem változtak meg a tenofovir egyidejű adása esetén.	A tenofovir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Zidovudin 100-200 mg naponta háromszor	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60 -0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} \downarrow 0,70 (0,49 – 1,04) Nevirapin: A zidovudin nem hat a farmakokinetikájára.	A zidovudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt. A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisú zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.
NNRTI-k		
Efavirenz 600 mg naponta	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)	Az efavirenz és a Viramune együttadása nem javasolt az összeadó toxicitás miatt (lásd 4.4 pont), és mert a hatékonyság tekintetében nem jelent előnyt egyik önmagában adott NRTI-hez képest sem (a 2NN vizsgálat eredményeit lásd az 5.1 pontban).
Etravirin	Az etravirin és nevirapin együttadása esetén jelentősen csökkenhet az etravirin plazmakoncentrációja és az etravirin terápiás hatása elveszhet.	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Rilpivirin	A kölcsönhatásokat nem vizsgálták	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Proteázgátlók		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg naponta 400/100 mg naponta	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</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 400/100 mg</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) (a 300/100 mg nevirapin nélküli adással összehasonlítva)</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>	Az atazanavir/ritonavir és a Viramune együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer	<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>	A darunavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Fozamprenavir 1400 mg naponta kétszer	<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>	A Viramune nem adható együtt fozamprenavirral, csak ritonavir együttadása esetén (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ritonavir 700/100 mg naponta kétszer	<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>	A fozamprenavir/ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Lopinavir/ritonavir (kapszula) 400/100 mg naponta kétszer	<u>Felnőtt betegek:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Javasolt a lopinavir/ritonavir dózisának naponta kétszer 533/133 mg-ra (4 kapszulára) vagy 500/125 mg-ra (5 db 100/25 mg-os tablettára) történő emelése, étkezés közben, ha Viramune-nal kombinálják. A dózis módosítása nem szükséges, ha a Viramune-t lopinavirrel kombinálják.
Lopinavir/ritonavir (orális oldat) 300/75 mg/m ² naponta kétszer	<u>Gyermekegyógyászati betegek:</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)	Gyermekeknél mérlegelni kell a lopinavir/ritonavir dózisának naponta kétszer 300/75 mg/m ² -re történő emelését, étkezés közben bevéve, ha Viramune-nal kombinálják, különösen azoknál a betegeknél, akiknél csökkent lopinavir/ritonavir érzékenységre lehet számítani.
Ritonavir 600 mg naponta kétszer	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: A ritonavirrel történő együttadás nem vezet klinikailag jelentős változásokhoz a nevirapin plazmaszintjeiben.	A ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Szakvinavir/ritonavir	A ritonavirrel megerősített szakvinavir lágyzselatin kapszuláról rendelkezésre álló korlátozott adatok nem utalnak klinikailag jelentős kölcsönhatásra a ritonavirrel megerősített szakvinavir és a nevirapin között	A szakvinavir/ritonavir dózismódosítás nélkül adható együtt.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg naponta kétszer	Specifikus gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatot nem végeztek. Egy HIV fertőzötteken folyó vizsgálat IIa fázisából származó korlátozott adatok klinikailag nem szignifikáns, 20%-os TPV C _{min} csökkenést mutatnak.	A tipranavir és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Bejutásgátlók		
Enfuvirtid	A metabolikus út következtében nem várható klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás enfuvirtid és nevirapin között.	Az enfuvirtid és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Maravirok 300 mg egy dózisban	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) a történeti kontrollokkal összehasonlítva A nevirapin koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	A maravirok és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ kobicisztát	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát egy citokróm P450 3A gátló, ami jelentős mértékben gátolja a májenzimeket és egyéb metabolikus utakat is. Ebből következően az együttes alkalmazásuk megváltozott kobicisztát illetve Viramune plazmaszinteket eredményezne.	A Viramune és a kobicisztáttal kombinált elvitegravir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Raltegravir 400 mg naponta kétszer	Klinikai adat nem áll rendelkezésre. A raltegravir metabolikus útjából következően kölcsönhatás nem várható.	A raltegravir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Antibiotikumok		
Klaritromicin 500 mg naponta kétszer	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) 14-OH klaritromicin metabolit AUC \uparrow 1,42 (1,16 –1,73) 14-OH klaritromicin metabolit C _{min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) 14-OH klaritromicin metabolit 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 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.	A klaritromicin expozíció jelentősen csökkent, a 14-OH metabolit expozíció nőtt. Mivel a klaritromicin aktív metabolitjának csökkent a <i>Mycobacterium avium-intracellularis</i> komplex elleni aktivitása, várható a patogének elleni általános aktivitás megváltozása. Így mérlegelni kell a klaritromicin kezelés alternatíváját, pl. azitromicin adását. A májműködés szoros monitorozása javasolt.

Rifabutin 150 vagy 300 mg naponta	<p>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)</p> <p>25-O-dezacetilrifabutin metabolit AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68).</p> <p>A nevirapin látszólagos clearance-nek klinikailag nem jelentős (9%-os) emelkedését jelentették történeti adatokkal összehasonlítva.</p>	<p>Nem észleltek jelentős változás a rifabutin és a Viramune fő farmakokinetikai paramétereiben. A rifabutin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt. A betegek közötti nagy variabilitás miatt egyes betegeknél a rifabutin expozíció nagy mértékben nőhet, és nagyobb lehet a rifabutin toxicitás veszélye. Ezért egyidejű adás esetén óvatosság szükséges.</p>
Rifampicin 600 mg naponta	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND 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 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.</p>	<p>A Viramune és a rifampicin együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az egyidejűleg tuberculosissal is fertőzött betegek kezelésénél a kezelőorvos a Viramune tartalmú kezelés részeként mérlegelheti rifabutin alkalmazását.</p>
Gombaellenes szerek		
Flukonazol 200 mg naponta	<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 expozíció: ↑100% azokkal a történeti kontrollokkal összehasonlítva, ahol a nevirapin önmagában adták.</p>	<p>A fokozott Viramune expozíció veszélye miatt óvatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket együtt adják, és a betegeket szorosan kell monitorozni.</p>
Itrakonazol 200 mg naponta	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: nem volt szignifikáns eltérés a nevirapin farmakokinetikai paramétereiben.</p>	<p>Mérlegelni kell az itraconazol dózisének emelését, ha ezt a két szert egyidejűleg alkalmazzák.</p>
Ketokonazol 400 mg naponta	<p>Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C_{min} ND Ketokonazol C_{max} ↓ 0,56 (↓0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin: plazmaszintek: ↑ 1,15-1,28 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.</p>	<p>A ketokonazol és a Viramune nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).</p>

A KRÓNIKUS HEPATITIS B ÉS C KEZELÉSÉRE ADOTT ANTIVIRÁLIS SZEREK		
Adefovir	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és az adefovir között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg, és csökkent hatásosság nem várható. Az adefovir nem befolyásolta az emberi gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó gyakori CYP-izoenzimeket, és a vesén át választódik ki. Klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer interakció nem várható.	Az adefovir és Vírámune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Entekavir	Az entekavir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek, illetve azokat nem indukálja vagy gátolja. Az entekavir metabolikus útja miatt klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani.	Az entekavir és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt
Interferonok (pegilált interferon alfa 2a és alfa 2b)	Az interferonok nem hatnak a CYP 3A4 vagy 2B6 enzimekre. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	Az interferonok és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Ribavirin	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és a ribavirin között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg és csökkent hatásosság nem várható. A ribavirin nem gátolja a citokróm P450 enzimeket, és a toxicitási vizsgálatok alapján a ribavirin nem indukálja a májenzimeket. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	A ribavirin és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Telbivudin	A telbivudin nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek, és azt nem indukálja vagy gátolja. A telbivudin metabolikus útja alapján klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás nem várható.	A telbivudin és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
ANTACIDUMOK		
Cimetidin	Cimetidin: a cimetidin farmakokinetikai paramétereire kifejtett jelentős hatást nem észleltek. Nevirapin $C_{\min} \uparrow 1,07$	A cimetidin és Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt.

ANTITROMBOTIKUMOK		
Warfarin	A nevirapin és az alvadágátló warfarin közötti kölcsönhatás komplex, az alvadási idő nőhet és csökkenhet is, ha a két készítményt együtt adják.	Az antikoaguláns szintjének szoros monitorozása elengedhetetlen.
FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA) 150 mg 3 havonta	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	A Viramune-nal történő együttadás nem változtatja meg a DMPA ovulációgátló hatását. A DMPA és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Etinilösztadiol (EE) 0.035 mg Noretindron (NET) 1,0 mg (egy dózisban)	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} § EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12) NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	Az orális hormonális fogamzásgátló módszerek önmagukban nem alkalmazhatók születésszabályozásra a Viramune-t szedő nőknél (lásd 4.4 pont). A DMPA-n kívül az (orális vagy egyéb alkalmazású) hormonális fogamzásgátlók megfelelő adagját Viramune-nal kombinációban a biztonságosság és a hatékonyság vonatkozásában nem állapították meg.
ANALGETIKUMOK/OPIÁTOK		
Metadon egyéni beteg adagolás	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	A fenntartó metadon kezelésben részesülő betegeknel a Viramune-kezelés kezdetét követően figyelni kell a megvonási tüneteket, és a metadon dózisát ez alapján kell beállítani.

GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	A nevirapin szérumszintje csökkenhet közönséges orbáncfüvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű használata esetén. Ez a gyógyszermetabolizáló enzimek indukciója és/vagy az orbáncfüre kialakuló transzport fehérjék miatt alakul ki.	A közönséges orbáncfüvet tartalmazó készítmények nem adhatók együtt a Viramune-nal (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed orbáncfüvet, ellenőrizni kell a nevirapin és lehetőleg a vírus szinteket is, és le kell állítani az orbáncfü szedését. A nevirapin szintek az orbáncfü leállításakor emelkedhetnek. A Viramune dózisának módosítására lehet szükség. Ez az induktor hatás az orbáncfü szedésének leállítását követően még 2 hétig fennállhat.

Egyéb információk:

Nevirapin-metabolitok: Emberi hepatocytá microsomákon végzett vizsgálatok eredményei szerint a dapszon, a rifabutin, a rifampin és a trimetoprim/szulfametoxazol kombináció nem befolyásolja, a ketokonazol és az eritromicin azonban szignifikáns mértékben gátolják a nevirapin hidroxilált metabolitjainak képződését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nők nem alkalmazhatnak orális fogamzásgátlót a fogamzásgátlás egyetlen módjaként, mivel a nevirapin csökkenheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Terhesség

A terhes nőkre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak malformációt okozó vagy a magzatra/újszülöttre nézve toxikus hatásra. Ez idáig egyéb más releváns epidemiológiai adatról sem készült jelentés. Vemhes patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok során nem észleltek teratogén hatást (lásd 5.3 pont). Terhes nőkkel nem végeztek elegendő, illetve megfelelően ellenőrzött vizsgálatot. A nevirapin terhes nőknek csak gondos mérlegeléssel adható (lásd 4.4 pont). Mivel a hepatotoxicitás azon nők esetén gyakoribb, akiknél a CD4-sejtek száma meghaladja a 250 sejt/mm³-t és kimutatható a HIV-1-RNS a plazmájukban (50 vagy több kópia/ml), ezért ezeket a tényezőket a terápiás döntések meghozatalakor figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont). Nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a korábban kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor kimutatható vírusterheléssel nem bíró (kevesebb, mint 50 kópia/ml HIV-1 a plazmában) és 250 sejt/mm³ alatti CD4-sejtszámú nőknél észlelt toxicitási kockázat hiánya a terhes nőkre és érvényes-e. Minden, ezt a témát vizsgáló randomizált vizsgálatból kizárták a terhes nőket, és a terhes nők alulreprezentáltak voltak a kohorsz vizsgálatokban és a metaanalízisekben is.

Szoptatás

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok során patkányokon a fertilitás károsodását tapasztalták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viramune alkalmazásának ideje alatt olyan mellékhatásokat észlelhetnek, mint a kimerültség. Emiatt gépjárművezetés vagy gépek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges. Ha kimerültséget észlel a beteg, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységek végzésétől, mint a gépjárművezetés és a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Viramune-kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb mellékhatások a következők voltak a klinikai vizsátatokban: bőrkiütés, allergiás reakciók, hepatitis, májfunkciós próbák kórossá válása, émelygés, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, kimerültség-érzés, láz, fejfájás, valamint myalgia.

Posztmarketing vizsgálatok tapasztalatai szerint a készítmény legsúlyosabb mellékhatásai a Stevens–Johnson-szindróma, a toxikus epidermális necrolysis, a súlyos hepatitis, illetve májelégtelenség, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyekre a bőrkiütés és szisztémás tünetek (láz, arthralgia, myalgia és lymphadenopathia), továbbá zsigeri károsodás (pl. hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, és veseműködési zavar) jellemző. A kezelés első 18 hete kritikus időszak; ez idő alatt gondos monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Viramune adásakor a következő feltehetőleg a kezeléssel összefüggő mellékhatásokat regisztrálták. A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága Viramune-nal végzett klinikai vizsgálatokból a kezeléssel feltehetőleg összefüggően származnak.

A gyakoriság meghatározása a következő kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	granulocytopenia
Nem gyakori	anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	túlérzékenység (beleértve az anafilaxiás reakciót, angioödémát, urticariát)
Nem gyakori	anafilaxiás reakció
Ritka	eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	fejfájás
---------	----------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés
---------	--

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori	hepatitis (súlyos és életveszélyes hepatotoxicitást is beleértve) (1,9%)
Nem gyakori	sárgaság
Ritka	fulmináns hepatitis (ami fatális is lehet)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori	bőrkiütés (12,5%)
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális necrolysis (ami fatális is lehet) (0,2%), angioödéma, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori arthralgia, myalgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori láz, kimerültség

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori kóros májfunkciós értékek (emelkedett alanin-aminotranszferáz; emelkedett transzaminázok, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz; emelkedett gamma-glutamiltranszferáz; emelkedett májenzimek; hypertransaminasaemia)

Nem gyakori csökkent foszforszint a vérben, vérnyomásemelkedés

A kiválasztott mellékhatások leírása

A 1100.1090 számú vizsgálat során, ahonnan a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események zömét (n = 28) jelentették, a placebóval kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő granulocytopenia, mint a nevirapinnal kezeltéknél (3,3% vs. 2,5%).

Az anafilaxiás reakciót a forgalomba hozatalt követő surveillance során azonosították, de nem tapasztalták a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő betegek száma alapján (n = 2718) statisztikai számítással becsülték meg.

A vér csökkent foszforszintjét, illetve a vérnyomásemelkedést a tenofovir/emtricitabin együttes alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok során figyelték meg.

Metabolikus paraméterek

A testtömeg, valamint a vér lipid- és glükózsztíve megnövekedhet az antiretroviális kezelés során (lásd 4.4 pont).

A nevirapin és más antiretrovirális szerekkel egyidejűleg végzett kezelés során a következő mellékhatások jelentkeztek: pancreatitis, perifériás neuropathia, valamint thrombocytopenia. Ezek a mellékhatások általában egyéb antiretroviális szerekkel hozhatók összefüggésbe és akkor várhatóak, ha a nevirapint más szerekkel kombinációban alkalmazták. Valószínűtlen azonban, hogy ezek a mellékhatások a nevirapin-kezeléssel függenek össze. Szórványosan beszámoltak máj- és veseelégtelenséggel járó tünetcsoportok (hepatorenális szindróma) kialakulásáról kombinált kezelés során.

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségekről (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) is beszámoltak; bár a rohamok megjelenési ideje a beszámolóok alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A nevirapin leggyakoribb, klinikai tüneteket okozó toxikus mellékhatása a bőrkiütés; a kontrollos klinikai vizsgálatok kombinált kezelésben részesülő betegeinek 12,5%-án észleltek Viramune-nak tulajdonítható bőrkiütést.

Általában enyhe-közepes súlyosságú, maculopapulás erythemás bőrelváltozások jelennek meg a törzs, az arc és a végtagok bőrén; olykor viszketéssel vagy anélkül. Túlérzékenységet (anafilaxiás reakció, angioödéma és urticaria) jelentettek. A bőrkiütés önállóan vagy eosinophiliával és szisztémás

tünetekkel járó gyógyszerreakció részjelenségeként, konstitucionális tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) járó bőrkiütés kíséretében és zsigeri érintettséggel (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, veseműködési zavarok) együtt alakul ki.

Nevirapinnal kezelt betegeken súlyos-életveszélyes bőrreakciók (többek között Stevens–Johnson-szindróma [SJS], illetve toxicus epidermalis necrolysis [TEN]) kialakulását észlelték. Jelentettek fatális SJS-t, TEN szindrómát és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót is. A bőrkiütések túlnyomó része a kezelés elkezdését követő 6-hetes időszakban alakult ki, ritkán kórházi kezelést, sőt egy beteg esetében műtéti beavatkozást igényelt (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A laboratóriumi értékek eltérésekor a leggyakrabban előforduló rendellenesség a májfunkciós próbák eredményének kórossá válása: GOT, GPT, GGT, az összbilirubinszint emelkedése és az alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódása volt megfigyelhető. Leggyakrabban tünetmentes GGT-aktivitás fokozódás fordul elő. Icterus kialakulásáról is beszámoltak. Nevirapinnal kezelt betegek esetében hepatitisről (súlyos-életveszélyes hepatotoxicitásról, esetenként halált okozó fulmináns hepatitisről) is beszámoltak. A súlyos májműködési zavar fokozott kockázatát leginkább az jelezte előre, ha már a kezelés kezdetekor kórosak voltak a májfunkciós értékek. A kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során a májműködés gondos monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Többségében ZDV-vel (zidovudinnal) és/vagy ddI-vel (didanozinnal) kombinált kezelésben részesülő 361 gyermeknél végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a nevirapin-kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb nemkívánatos események megegyeztek a felnőtteknél észleltekkkel. A granulocytopenia azonban gyermekeknél sokkal gyakrabban fordult elő. Egy nyílt klinikai vizsgálat (ACTG 180) szerint 37-ből 5 esetben (a betegek 13,5%-nál) találtak összefüggést a granulocytopenia és a gyógyszer között. Az ACTG 245 dupla vak, placebokontrollos vizsgálatban a súlyos, gyógyszerrel összefüggő granulocytopenia gyakorisága 5/305 (1,6%) volt. Szórványos esetekben észleltek Stevens–Johnson-szindrómát illetve e kórkép és a toxikus epidermális necrolysis közötti átmenetnek megfelelő állapotot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nevirapin-túlادagolás antidotuma nem ismert. Ez idáig 800–6000 mg/nap dózistartományban, legfeljebb 15 napig tartó túlادagolásról számoltak be. A betegeknél ödéma, erythema nodosum, fáradtság, láz, fejfájás, álmatlanság, émelygés, tüdőbeszűródés, bőrkiütés, szédülés, hányás, a transzamináz értékek növekedése valamint testtömegcsökkenés lépett fel. A felsorolt elváltozások mindegyike spontán megszűnt a nevirapin adásának abbahagyása után.

Gyermekek és serdülők

Egy esetben jelentettek masszív túlادagolást egy újszülöttnél. A beadott dózis 40-szerese volt a javasolt 2 mg/kg/nap dózisnak. Enyhe izolált neutropéniát és hyperlactataemiát figyeltek meg, ami egy héten belül, klinikai következmények nélkül spontán rendeződött. Egy évvel később a gyermek fejlődése normális volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: systemás vírusellenes szerek, non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok; ATC kód: J05AG01.

Hatásmechanizmus

A nevirapin a HIV-1 vírus nem nukleozid reverz transzkripció gátlója (NNRTI). A nevirapin a HIV-1 reverz-transzkriptáz nem kompetitív gátlója, azonban nem rendelkezik biológiailag jelentős gátló hatással a HIV-2 reverz-transzkriptázra vagy az eukaryota DNS-polimerázok α , β , γ vagy δ változataira.

In vitro antivirális aktivitás

A nevirapin medián EC_{50} -értéke (50%-os inhibitoros koncentráció) 63 nM volt A, B, C, D, F, G és H kládokból származó M-csoportú HIV-1-izolátumok és humán embrionális vese 293 sejteken replikálódó keringő rekombináns formák (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG, és CRF12_BF esetében. Egy vizsgálatban, amely 2923, túlnyomórészt B altípusú HIV-1 klinikai izolátumot tartalmazott, az átlagos EC_{50} -érték 90 nM volt. Hasonló EC_{50} -értéket kaptak, ha a nevirapin antivirális aktivitását perifériás vér mononukleáris sejteiben, monocitából származó makrofágokon vagy limfoblaszt sejtvonalakon mérték. A nevirapin nem mutatott antivirális aktivitást az O-csoportú HIV-1 és HIV-2 izolátumokkal szemben.

A nevirapin efavirenzzel kombinációban erős antagonistá anti-HIV-1 aktivitást mutatott *in vitro* (lásd 4.5 pont), és a hatás antagonizmus szempontjából additív volt a proteáz inhibitor ritonavirral vagy a fúziós inhibitor enfuvirtiddel. A nevirapin additív szinergista anti-HIV-1 hatást mutatott a proteáz inhibitor amprenavirral, atazanavirral, indinavirral, lopinavirral, szakvinavirral és tipranavirral, valamint az NRTI abacavirral, didanozinnal, emtricitabinnal, lamivudinnal, sztavudinnal, tenofovirral és zidovudinnal kombinálva. A nevirapin anti-HIV-1 aktivitását *in vitro* az anti-HBV adefovir és az anti-HCV ribavirin antagonizálta.

Rezisztencia

Nevirapinra (a szokványosnál 100-250-szer) kevésbé érzékeny vírusok jelennek meg a HIV-1-izolátumok sejt kultúráiban. A genotípus elemzés a HIV-1 RT gén Y181A és/vagy V106A részeinek a vírustörzstől és az alkalmazott sejtvonaltól függő mutációit mutatta ki. A sejt kultúrában a nevirapin-rezisztencia kialakulásáig eltelt idő nem változott, ha a nevirapint számos más NNRTI-szerrel kombinációban alkalmazták.

A korábban antiretrovirális szerrel nem kezelt, 48 héten át naponta egyszer (n=25) vagy kétszer (n=46) lamuvidinnal és sztavudinnal kombinált nevirapint kapó, virológiailag sikertelenül kezelt (n=71) betegből származó izolátumok genotípus elemzése azt mutatta, hogy 8/25, illetve 23/46 betegnél találtak a következő, NNRTI-rezisztenciával összefüggő szubsztitúcióból egyet vagy többet: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L és M230L.

Kereszt-rezisztencia

In vitro körülmények között rövid idő alatt más NNRTI-okkal szemben is rezisztens HIV-törzsek jelentek meg. A nevirapin-rezisztens HIV-1 klinikai izolátumok kereszt-rezisztenciát mutattak a szintén NNRTI efavirenzzel. A rezisztencia-vizsgálatok eredményeitől függően a továbbiakban egy etravirint tartalmazó kezelési séma alkalmazható. A nevirapin és a HIV PI-k, HIV-integráz inhibitorok vagy HIV „entry” inhibitorok közötti kereszt-rezisztencia nem valószínű, mivel ezen enzimek célpontjai különbözőek. Hasonlóképpen a nevirapin és az NRTI-k közötti kereszt-rezisztencia is kevésbé valószínű, mivel a reverz-transzkriptázon a molekulák kötőhelye különböző.

Klinikai eredmények

A Viramune hatékonyságát kezeletlen, illetve korábban már kezelt HIV-fertőzötteken egyaránt értékelték.

Korábban nem kezelt betegeken végzett vizsgálatok

2NN vizsgálat

A kettős nem nukleozid (2NN) vizsgálat randomizált, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat volt, amelyben az NNRTI nevirapint, az efavirenzet és a két gyógyszer együttes adását hasonlították össze.

Ezerkétszázötvenhat, a vizsgálat megkezdésekor HIV-1-RNS > 5000 kópia/ml-rel rendelkező, korábban antiretrovirális szerrel nem kezelt beteg kapott 400 mg Viramune-t naponta egyszer, 200 mg Viramune-t naponta kétszer, 600 mg efavirenzet naponta egyszer, vagy Viramune-t (400 mg) és efavirenzet (800 mg) naponta egyszer, plusz sztavudint és lamivudint 48 héten át.

Az elsődleges végpontot, a kezelés sikertelenségét a következők szerint határozták meg: a plazma HIV-1-RNS-szintjének kisebb, mint 1 log₁₀ csökkenése az első 12 hétben, két egymást követő mérés során több mint 50 kópia/ml a 24. hetet követően, vagy a betegség progressziója.

Az átlagéletkor 34 év volt, a betegek 64%-a volt férfi, a CD4-sejtszám medián értéke 170, illetve 190 sejt/mm³ volt a napi kétszeri Viramune-, illetve efavirenz-csoportban. A két kezelési csoport között nem volt jelentős különbség a demográfiai és a vizsgálat megkezdésekor mért jellemzők tekintetében.

Az előre meghatározott hatékonysági összehasonlítást a napi kétszeri Viramune és efavirenz kezelési csoport között végezték.

A naponta kétszer adott nevirapin és az efavirenz nem különbözött szignifikánsan a hatékonyság tekintetében (p= 0,091), amit a kezelés sikertelenségével vagy a kezelés sikertelenségének bármely összetevőjével mértek, a virológiai sikertelenséget is beleértve.

Összefüggést találtak a nevirapinnel (400 mg) együtt adott efavirenz (800 mg) és a legnagyobb gyakoriságot mutató nemkívánatos klinikai események, illetve legnagyobb arányú kezelési sikertelenség (53,1%) között. Mivel a nevirapinnel együtt adott efavirenz kezelési séma hatásosság szempontjából nem nyújt további előnyöket, és több nemkívánatos eseményt okoz, mint amikor a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák, ezért ez a kezelési séma nem ajánlott.

A naponta kétszer nevirapint kapó betegek 20%-a és az efavirenzet kapó betegek 18%-a legalább 3. vagy 4. kategóriájú nemkívánatos klinikai eseményeket észlelt. Nemkívánatos klinikai eseményként hepatitist jelentettek 10 beteg (2,6%) esetében a nevirapint naponta kétszer szedő csoportból és 2 beteg (0,5%) esetében az efavirenzet szedő csoportból. A laboratóriumi vizsgálattal kimutatható hepatotoxicitást legalább 3. vagy 4. kategóriába sorolható mellékhatásként tapasztaló, naponta kétszer nevirapint kapó betegek aránya 8,3%, míg az efavirenz-csoportban 4,5% volt. A laboratóriumi vizsgálattal kimutatható hepatotoxicitást 3. vagy 4. kategóriába sorolható mellékhatásként tapasztaló, hepatitis B vagy hepatitis C vírussal fertőzött betegek aránya 6,7%, illetve 20,0% volt a nevirapint naponta kétszer szedők csoportjában és 5,6%, illetve 11,1% volt az efavirenz-csoportban.

2NN 3-éves utánkövetési vizsgálat

Ez egy retrospektív, multicentrikus vizsgálat, ami a sztavudinnal és lamivudinnal kombinációban adott Viramune és efavirenz hatékonyságát hasonlítja össze a 2NN betegeknél a 49. és 144. hét közötti időszakban. Azokat a betegeket kérték meg a vizsgálatban való részvételre, akik részt vettek a 2NN- vizsgálatban és még mindig aktív követés alatt voltak a 48. héten, amikor a vizsgálat lezárult, és még kezelés alatt álltak a vizsgálati klinikán. A primer vizsgálati végpontok (a sikertelenül kezelt betegek százalékos aránya) és a szekunder végpontok, valamint a kezelés alapjai az eredeti 2NN-vizsgálatéhoz hasonlóak voltak.

Ebben a vizsgálatban a Viramune-ra adott tartós, legalább 3 éves választ dokumentáltak és a kezelés sikertelenségének tekintetében 10%-os tartományon belüli ekvivalenciát mutattak ki a naponta kétszer adott Viramune és az efavirenz között. Sem a primer ($p=0,92$) sem a szekunder végpontok nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget az efavirenz és a naponta kétszer 200 mg Viramune között.

Kezelt betegeken végzett vizsgálatok

NEFA-vizsgálat

A NEFA-vizsgálat egy kontrollos, prospektív, randomizált vizsgálat, amelyben azoknak a nem kimutatható terhelésű betegeknek a kezelési lehetőségeit értékelték, akiket proteáz inhibitor (PI) alapú kezeléssel állítottak át Viramune-ra, efavirenzre vagy abakavirra. A vizsgálatba véletlen besorolással került 460 olyan felnőtt, aki két nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor és leglább egy PI-t szedett, és akiknek a plazma HIV-1-RNS-szintje 200 kópia/ml-nél alacsonyabb volt a PI-ről Viramune-ra (155 beteg), efavirenzre (156) vagy abakavirra (149) történő váltás előtt legalább 6 hónapon át. A primer végpontok a következők voltak: halál, szerzett immundeficiencia szindróma kialakulása, vagy a HIV-1-RNS-szint 200 kópia/ml-re vagy a fölé történő emelkedése.

A 12. hónapban a Kaplan-Meier-féle becsléssel a végpont elérésének valószínűsége a Viramune-csoportban 10%, az efavirenz-csoportban 6% és az abakavir-csoportban 13% volt ($p=0,10$ az intention-to-treat analízis alapján).

A nemkívánatos események általános incidenciája lényegesen alacsonyabb volt az abakavir-csoportban (61 beteg, illetve 41%), mint a nevirapin-csoportban (83 beteg, illetve 54%) vagy mint az efavirenz-csoportban (89 beteg illetve 57%). Lényegesen kevesebb beteg szakította meg a nemkívánatos események miatt a vizsgált gyógyszerrel végzett kezelést az abakavir-csoportban (9 beteg, ill. 6%), mint a nevirapin-csoportban (26 beteg, ill. 17%) vagy mint az efavirenz-csoportban (27 beteg, ill. 17%).

A fertőzés perinatális transzmissziója

Számos vizsgálatot végeztek, amelyekben a Viramune alkalmazását a perinatális transzmisszió, leginkább a HIVNET 012 vonatkozásában vizsgálták. Ez a vizsgálat egyetlen dózis nevirapin adását követően a transzmisszió szignifikáns csökkenését mutatta (13,1% ($n = 310$)) a Viramune csoportban, szemben az ultra-rövid zidovudin csoportban észlelt 25,1%-kal ($n = 308$) ($p = 0,00063$). A Viramune-monoterápia az NNRTI rezisztencia kialakulásával járt. Egyetlen dózis nevirapin az anyában vagy a csecsemőben csökkent hatásossághoz vezethet, ha nevirapint tartalmazó HIV kezelési protokollt kezdenek ezeknél a betegeknél 6 hónapon vagy rövidebb időn belül. Az egyszeri dózisú nevirapin kombinálása más antiretrovirális szerekkel csökkenti a nevirapin rezisztencia kialakulásának valószínűségét. Ha más antiretrovirális szerek rendelkezésre állnak, az egyszeri dózisú Viramune-t kombinálni kell további, hatékony antiretrovirális szerekkel (a nemzetközi irányelvek javaslata szerint).

Ezeknek az adatoknak a relevanciája az európai populációra nem igazolt. Nem zárható ki továbbá az anyát és gyermeket érintő hepatotoxicitás veszélye, ha a Viramune-t egyszeri dózisban a HIV-1 fertőzés vertikális transzmissziójának megelőzésére alkalmazzák.

Gyermekek és serdülők

A 48 hétig tartó dél-afrikai BI 1100.1368 vizsgálat eredményei szerint a 4 ill. 7 mg/kg és 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin jól tolerálható és hatékony volt antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekekben. Mindkét dóziscsoportban a CD4+ sejtek százalékos aránya jelentősen javult a 48. hétre. Hasonlóképp, mindkét adagolási séma mellett jelentősen csökkent a vírusterhelés. A 48-hetes vizsgálat során semmilyen váratlan gyógyszer-biztonságossági esetet nem tapasztaltak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viramune tableta és belsőleges szuszpenzió biohasznosulása hasonló, ezért 200 mg-os dózisszintig ezek a készítmények helyettesíthetők egymással.

Felszívódás: Egészséges önkénteseken és HIV-1-fertőzött felnőtt korú betegeken végzett kísérletek tapasztalatai alapján a szájon át adott nevirapin jól (>90%) felszívódik a tápcsatornából. 12 egészséges önkéntesen végzett vizsgálat alapján, egy 50 mg-os tableta egyszeri adagjának abszolút biohasznosíthatósága $93\pm 9\%$, egy oldaté $91\pm 8\%$ (átlag \pm SD). A $2\pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es ($7,5$ μM) plazma csúcskoncentráció az egyszeri, 200 mg-os dózis bevétele után 4 órával alakul ki. Ismételt adagolás esetén úgy tűnik, hogy a nevirapin plazma csúcskoncentrációja a 200-400 mg/nap dózistartományban lineárisan emelkedik. Irodalmi adatok szerint 20 HIV fertőzött 2×200 mg nevirapint szedő betegnél az egyensúlyi állapot C_{max} $5,74$ $\mu\text{g/ml}$ ($5,00$ - $7,44$) és C_{min} $3,73$ ($3,20$ - $5,08$) és az AUC $109,0$ h· $\mu\text{g/ml}$ ($96,0$ - $143,5$) értékeknél alakul ki. Más publikációk is ezt erősítették meg. A hosszú-távú vizsgálatok azokon a betegeken bizonyultak hatékonynak ahol a nevirapin minimális szintje meghaladta a $3,5$ $\mu\text{g/ml}$ -t.

Eloszlás: A nevirapin lipofil természetű molekula, amely fiziológias pH-n főleg nem-ionizált formában van jelen. Egészséges önkéntesekben, intravénás adagolást követően a nevirapin megoszlási térfogata (V_{dss}) $1,21\pm 0,09$ l/kg volt – vagyis minden bizonnyal jól eloszlik az emberi szervezetben. A nevirapin könnyen átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az 1-10 $\mu\text{g/ml}$ -es vérszint-tartományban a felszívódott nevirapin-mennyiség mintegy 60%-a kötődik plazmafehérjékhez. Emberben a liquor cerebrospinalis nevirapinszintje a plazmaszint $45(\pm 5)\%$ -a; ez a különbség nagyjából a fehérjéhez nem kötött, szabad frakciónak felel meg.

Biotranszformáció és elimináció: *In vivo* humán vizsgálatok és emberi májból izolált microsomákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin nagymértékben metabolizálódik a citokróm P450 enzimrendszerben, ahol oxidációs folyamatok során több hidroxilezett metabolit keletkezik. Az emberi hepatocyták microsomáin elvégzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin oxidatív metabolizmusát elsősorban a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A izoenzimek végzik – bár más izoenzimeknek lehet másodlagos szerepe. Az egyik, 8 egészséges férfi önkéntesen elvégzett egyensúlyi/eliminációs vizsgálat során 2×200 mg/nap dózisban adagolták a nevirapint a steady-state viszonyok kialakulásáig. Majd ezután 50 mg ^{14}C -izotóppal jelzett nevirapint adtak egyszeri alkalommal, melynek kb. $91,4\pm 10,5\%$ -át sikerült visszanyerni, mégpedig $81,3\pm 11,1\%$ -át a vizeletből, $10,1\pm 1,5\%$ -át pedig a székletből. Ily módon megállapították, hogy a nevirapin elsősorban a vizelettel ürül ki a szervezetből. A vizeletben kimutatható radioaktivitás 80%-át a hidroxilezett metabolitok glükuronid-konjugátumai adják. Mindezek alapján tehát a nevirapin emberben a citokróm P450 enzimrendszerben metabolizálódik és a metabolitok glükuronid-konjugáció után elsősorban a vizelettel eliminálódnak. A radioaktív izotóppal-jelzett nevirapin csupán csekély hányada (<5%-a – az alkalmazott dózis kevesebb, mint 3%-a) ürült változatlan formában a vizelettel; ennek megfelelően a renális kiválasztásnak csekély a szerepe a natív vegyület eliminációjában.

A nevirapin enziminduktorként serkenti a máj citokróm P450 enzimrendszerének aktivitását. Az önindukció farmakokinetikájának jellemzője, hogy a napi egyszeri adaggal elkezdett és 2-4 héten keresztül napi 200-400 mg-os dózissal folytatott kezelés során 1,5-2-szeresére nő a szájon át adott nevirapin látszólagos clearance-e. 200-400 mg/nap-os adagok ismételt adagolása során, az autoindukció következtében a nevirapin terminális felezési ideje 45 órától (egyszeri adag) 25-30 órára csökken.

Károsodott veseműködés: A nevirapin egyszeri adagjának farmakokinetikai jellemzőit vizsgálták 23 enyhe ($50 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 80$ ml/perc), közepesen súlyos ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 50$ ml/perc), valamint súlyos ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ ml/perc) veseműködési zavarban, veseelégtelenségben, illetve végstádiumú (dialízisre szoruló) vesebetegségben szenvedő betegen, továbbá 8, ép veseműködésű $\text{CL}_{\text{cr}} > 80$ ml/perc) betegen. A veseelégtelenség súlyossága (enyhe-közepesen súlyos -súlyos) nem befolyásolta számottevően a nevirapin farmakokinetikáját. Végstádiumú veseelégtelenség miatt dialízisben részesülő betegeknél azonban egy hét alatt 43,5%-kal csökkent az AUC-értéke (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület nagysága). Ezen kívül, a plazmában felhalmozódtak a nevirapin hidroximetabolitjai. Az adatok

alapján tehát ajánlatos a nevirapin-kezelést minden egyes dialysis után egy 200 mg-os adaggal kiegészíteni, amivel ellensúlyozható a dialysis nevirapin-clearance-t befolyásoló hatása. 20 ml/perc kreatinin clearance felett azonban nem szükséges módosítani a nevirapin adagolását.

Károsodott májműködés: 46 májfibrosisos betegen végeztek összehasonlító vizsgálatot, egyensúlyi állapotban:

17 enyhe fokú (Ishak-féle pontszám: 1-2)

20 közepesen súlyos (Ishak-féle pontszám: 3-4)

9 súlyos májfibrosisosban szenvedett (Ishak-féle pontszám 5-6, 8 beteg Child-Pugh A stádiumú volt – azaz enyhe cirrhosisban szenvedett, egy beteg esetében nem volt alkalmazható a Child-Pugh-féle besorolás).

A vizsgált betegek a farmakokinetikai mintavétel időpontja előtt legalább 6 héten keresztül részesültek antiretrovirális kezelésben 2×200 mg Viramunnaal, a kezelés medián időtartama 3,4 év volt. Ebben a vizsgálatban az ismételt adagolás után nem változtak a nevirapin és az 5 oxidatív metabolit farmakokinetikai jellemzői.

Mindazonáltal a májfibrosisos betegek kb. 15%-ában a nevirapin minimális plazmaszintje 9000 ng/ml felett (vagyis a szokásos minimális koncentráció kétszerese) volt. A károsodott májműködésű betegeken gondosan figyelni kell a gyógyszer-toxicitás jeleit.

Egy, a nevirapin 200 mg-os egyszeri adagjával HIV-negatív, enyhe-, közepesen súlyos (Child-Pugh A stádium: 6 beteg; Child-Pugh B stádium: 4 beteg) májkárosodásban szenvedő betegeken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során a nevirapin AUC jelentős mértékű növekedését figyelték meg az egyik, Child-Pugh B stádiumú, ascitissel is járó májkárosodásban szenvedő betegnél. Ez arra utal, hogy a májműködés romlása és az ascites a nevirapin szisztémás keringésben történő felhalmozódásának kockázatával járhat. Tekintve, hogy ismételt adagolás esetén a nevirapin indukálja saját metabolizmusát, ez az egyszeri adaggal végzett vizsgálat nem feltétlenül tükrözi hiven a májkárosodásnak a nevirapin farmakokinetikájára ismételt adagok alkalmazásakor gyakorolt hatását (lásd 4.4 pont).

Nem és idők

A nemzetközi 2NN vizsgálat során, 1077 beteggel elvégzett populációs farmakokinetikai részvizsgálat résztvevői között 391 nő volt. A nevirapin clearance-e nőbetegekben 13,8%-kal alacsonyabb volt a férfiakon mértnél. Ez a különbség klinikai szempontból nem jelentős. Tekintve, hogy a nevirapin clearance-ét nem befolyásolta sem a testtömeg, sem a testtömeg index (BMI), a nem hatása aligha magyarázható az eltérő testnagysággal. Úgy tűnik, hogy a nevirapin farmakokinetikai jellemzői nem függenek a HIV-1-fertőzött betegek életkorától vagy rasszbeli/faji hovatartozásától sem (a klinikai vizsgálatok során 19-68 éves, afro-amerikai, latin, valamint kaukázusi betegeken tanulmányozták a nevirapin hatásait). A nevirapin 65 évesnél idősebb korcsoportra kifejtett hatásait nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A nevirapin farmakokinetikájára vonatkozó adatok két fő forrásból származnak. Az egyik, egy 48 hétig tartó dél-afrikai vizsgálat (BI 1100.1368), melyben 123 HIV-1 pozitív, antiretrovirális szerrel sohasem kezelt gyermeket vizsgáltak, koruk 3 hónap és 16 év között volt. A másik pedig öt gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] protokolljai alapján 495, 14 nap és 19 év közötti életkorú beteg adatait elemezte.

Az intenzív mintavételezési csoportban 33 (0,77 – 13,7 éves) beteg farmakokinetikai adatainak elemzése azt mutatta, hogy a nevirapin clearance-e az életkor előrehaladtával nő, mely arányos a testfelület növekedésével. A naponta kétszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin-kezelés hatására (melyet megelőzött egy kéthetes, naponta egyszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott kezelés) a nevirapin koncentrációinak átlaga, illetve geometriai átlaga 4-6 µg/ml volt (amint az a felnőtt adatok szerint célul lett kitűzve). Mindezek mellett a minimális nevirapin-koncentrációk összehasonlíthatók voltak a két módszer között.

A gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] 245-ös, 356-os, 366-os, 377-es, illetve 403-as protokolljainak egyesített elemzése szerint a vizsgálatba 17, három hónaposnál fiatalabb korú gyermeket soroltak be. A plazma nevirapin-szintje abban a tartományban volt, mint a felnőttekben, illetve a vizsgálat többi gyermekénél, azonban a betegek közötti variabilitás sokkal kifejezettebb volt, különösen két hónapos korban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban a klinikai vizsgálatban megfigyelteken kívül különleges kockázat nem várható. Karcinogenitási vizsgálatok során a nevirapin egérben és patkányban májdaganatok kialakulását idézte elő. Ez a hatás minden bizonnyal a nevirapin erőteljes májenzim-induktor hatásával függ össze és nem genotoxikus hatásra utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
laktóz (monohidrát formájában)
povidon K/25
karboximetil-keményítő-nátrium
kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Bevezető kezelés

Polivinil-klorid (PVC)/alumínium, „push-through” buboréksomagolás (7 db tabletta egy buboréksomagolásban).

Dobozonként 2 darab buboréksomagolás (14 darab tabletta).

Fenntartó kezelés

Polivinil-klorid (PVC)/alumínium, „push-through” buboréksomagolás (10 db tabletta egy buboréksomagolásban).

Dobozonként 6 vagy 12 darab buboréksomagolás (60 vagy 120 darab tabletta).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. február 5.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 50 mg/5 ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg nevirapint tartalmaz milliliterenként (hemihidrát formájában).

Palackonként 2,4 g nevirapin (hemihidrát formájában), 240 ml Viramune belsőleges szuszpenzióban.

Ismert hatású segédanyagok

150 mg szaccharóz, 162 mg szorbitol, 1,8 mg metil-parahidroxibenzoát és 0,24 mg propil-parahidroxibenzoát milliliterenként.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Fehér vagy csaknem fehér színű, homogén szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Viramune más antiretrovirális szerekkel kombinálva, HIV-1-fertőzött felnőttek, serdülők és bármilyen életkorú gyermekek számára javallott (lásd 4.2 pont).

A klinikai tapasztalatok többségét nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k) és Viramune kombinált alkalmazása során szerezték. A Viramune-kezelés befejezését követő terápiát a klinikai tapasztalatokra és rezisztencia vizsgálatokra alapozva kell megválasztani (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Viramune-t kizárólag HIV-fertőzés kezelésében jártas, gyakorlott szakember alkalmazhatja.

Adagolás

16 éves és annál idősebb betegek

A Viramune javasolt adagja a kezelés első 14 napján 1×20 ml (200 mg) belsőleges szuszpenzió naponta (ez az ún. bevezető periódus a mellékhatásként jelentkező bőrkiütések gyakoriságának csökkentéséhez szükséges). Ezt követően a belsőleges szuszpenzió napi adagját 2×20 ml-re (2×200 mg) kell növelni és legalább két másik antiretrovirális szerrel együtt kell adni a Viramune-t.

A Viramune 200 mg-os tableta formájában is hozzáférhető, ami 16 évesek vagy idősebbek, illetve nagyobb gyermekek, főleg serdülők kezelésére alkalmazható, ha a beteg testtömege eléri vagy meghaladja az 50 kilogrammot ill. ha a BSA (testfelület) 1,25 m²-nél nagyobb.

Ha a beteg 8 órán belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, akkor be kell vennie a szükséges adagot, amint lehet. Ha az adag kimaradását több mint 8 órával később veszi észre, akkor a következő adagot a szokásos időben vegye be.

Az adagolás szempontjai

Ha a 14 napos, 200 mg/nap (gyermekeknek 4 mg/ttkg/nap vagy 150 mg/m²/nap) dózissal végzett bevezető kezelés időszakában bőrkiütés alakul ki, a bőrelváltozások megszűnéséig nem szabad emelni a Viramune adagját. Az izolált bőrkiütés állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.4 pont). A naponta 200 mg dózisban történő alkalmazást nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aluldozírozás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni.

Azok a betegek, akik a nevirapin-kezelést 7 napnál tovább szüneteltetik, a terápiát a javasolt 2 hetes bevezető kezeléssel kezdjék újra.

A toxikus hatások a Viramune-kezelés felfüggesztését indokolják (lásd 4.4 pont).

Idősek

A nevirapint 65 évnél idősebb betegek esetén célzottan még nem vizsgálták.

Károsodott veseműködés

Károsodott veseműködésű, dialízisre szoruló betegeknek ajánlatos további 200 mg nevirapint adni minden egyes dialízis kezelés után. Azon betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 20 ml/perc, nem szükséges módosítani az adagot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Károsodott májműködés

A nevirapin nem alkalmazható súlyos (Child-Pugh-féle C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani az adagot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A készítmény maximális napi dózisa nem haladhatja meg a 400 mg-ot. Gyermekek esetében a Viramune testtömeg, illetve testfelület (body surface area - BSA) alapján is dozírozható a következők szerint:

A testfelület (BSA) alapján dozírozva, a Mosteller képlet szerint gyermekekben az ajánlott, szájon át alkalmazott gyógyszer adag minden életkorban 150 mg/m² naponta egyszer adva két hétig, majd ezt követően 150 mg/m² naponta kétszer.

A Viramune® orális szuszpenzió (50 mg/5 ml) adagolási térfogat számítása gyermekekben testfelület alapján, a 150 mg/m², szükséges dózisban:

BSA tartomány (m²)	Oldat mennyisége (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

$$\text{Mosteller képlet: } \text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Testmagasság (cm)} \times \text{testsúly}}{3600}}$$

A testtömeg alapján történő adagolásánál gyermekek esetében 8 éves korig a naponta egyszer alkalmazott 4 mg/kg az ajánlott orális dózis, majd két hét elteltével 7 mg/kg naponta kétszer. A 8 éves, vagy ennél idősebb gyermekek esetében az ajánlott dózis 4 mg/kg naponta egyszer, két hétig, majd 4 mg/kg naponta kétszer.

A Viramune belsőleges szuszpenzió (50 mg/5 ml) szükséges dózisa gyermekekben a testtömeg alapján, a kétételes bevezető periódust követően:

Testtömeg-tartomány (kg) 8 évesnél fiatalabb betegekben, a készítmény 7 mg/kg-os, testtömeg alapján történő adagolásánál.	Testtömeg-tartomány (kg) 8 éves, vagy ennél idősebb betegekben, a készítmény 4 mg/kg-os, testtömeg alapján történő adagolásánál.	Oldat mennyisége (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

Minden 16 évnél fiatalabb, Viramune belsőleges szuszpenziót szedő betegnél folyamatosan ellenőrizni kell a testtömeget, ill. a testfelületet, hogy felmérjék, szükséges-e a dózismódosítás.

Az alkalmazás módja

Fontos, hogy a Viramune belsőleges szuszpenzióból kimért adag teljes mennyiségét beadják a betegnek. Ezt segíti elő az adagolófecskendő. Fontos! Amennyiben egyéb adagolóeszközt, pl. mérőpoharat, vagy teáskanalat használnak nagyobb adagok kiméréséhez, azt vízzel alaposan ki kell öblíteni és az öblítőoldatot is be kell adni a betegnek. A Viramune belsőleges szuszpenzió bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Viramune ismételt adása azoknál a betegeknél, akiknél tartósan meg kellett szakítani a nevirapin-kezelést súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel társuló bőrkiütés vagy túlérzékenységi reakció, továbbá klinikai tüneteket okozó hepatitisz kialakulása miatt.

Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C), vagy a kezelést megelőzően a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GOT- vagy GPT-érték, amíg az a normálérték felső határának ötszörese alatt nem állandósul.

A Viramune ismételt adása azoknál a betegeknél, akiknek előzőleg a normálérték felső határát több mint ötszörösen meghaladó GOT- vagy GPT-értékük volt, és a nevirapin-kezelés újratekzdése után röviddel ismét májműködési zavarok jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Orbánfü (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövény-készítményekkel nem adható együtt, mivel ezek csökkenthetik a nevirapin plazmaszintjét és klinikai hatékonyságát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A farmakodinamikai adatok alapján a Viramune-t kizárólag kombinációban, legalább két másik antiretrovirális szerrel együtt kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

A Viramune-t nem szabad önmagában alkalmazni, mivel kimutatták, hogy bármely antiretrovirális szer monoterápiában történő alkalmazása vírusrezisztencia kialakulásához vezethet.

A nevirapin-kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során gondosan figyelemmel kell kísérni a betegek állapotát azért, hogy a súlyos-életveszélyes bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma [SJS] és toxikus epidermális necrolysis [TEN]), valamint a súlyos hepatitis/májelégtelenség esetleges jelentkezését észrevegyék. A súlyos májműködési rendellenességek és bőrreakciók kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. A májkárosodás veszélye ezt követően is fennáll, ezért továbbra is szükséges a gyakori ellenőrzés. A nevirapin-kezelés elkezdésekor a női nem és a magas (felnőtt nőknél 250/mm³-nél és felnőtt férfiaknál 400/mm³-nél nagyobb) CD4-sejtszám nagyobb kockázatot jelent a hepaticus mellékhatások tekintetében, ha a betegek kimutatható – legalább 50 kópia/ml koncentrációjú – plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek a nevirapin-kezelés elkezdésekor. Mivel kontrollós és nem kontrollós klinikai vizsgálatokban főként az 50 kópia/ml vagy a magasabb plazma HIV-1 vírusterhelésű betegeknél súlyos és életveszélyes hepatotoxicitás kialakulását figyelték meg, a nevirapin adása nem kezdhető el azoknál a felnőtt nőknél, akiknek a CD4-sejtszáma 250 sejt/mm³-nél, illetve azoknál a felnőtt férfiaknál, akiknek a CD4-sejtszáma 400 sejt/mm³-nél nagyobb és kimutatható plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek, hacsak a kezelés várható előnyei felül nem múlják a kockázatokat. Egyes esetekben a kezelés abbahagyása ellenére progrediált a májkárosodás. Hepatitis okozta panaszok és tünetek, súlyos bőr-, ill. túlérzékenységi reakció jelentkezésekor abba kell hagyni a nevirapin szedését és haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. Súlyos máj, bőr vagy túlérzékenységi reakciók lezajlása után nem szabad újratekdeni a nevirapin-kezelést (lásd 4.3 pont).

Ezen kívül, szigorúan be kell tartani a gyógyszer adagolására vonatkozó előírásokat – ez különösen a 14 napos bevezető kezelés ideje alatt elengedhetetlen (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók

Nevirapinnal kezelt betegek esetében – rendszerint a kezelés első 6 hetében – súlyos, életveszélyes, olykor halálos kimenetelű bőrreakciókat észleltek. Többek között Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről, továbbá bőrkiütéssel, valamint szisztémás és viscerális tünetekkel járó túlérzékenységi reakciók kialakulásáról számoltak be. A kezelés első 18 hetében rendkívül gondosan kell figyelemmel kísérni a betegek állapotát. Izolált bőrkiütés megjelenése után különösen szoros ellenőrzés szükséges. Súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnnyálkahártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis) esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin adását. Bőrkiütéssel és szisztémás tünetekkel, valamint zsigeri elváltozásokkal (pl. hepatitiszsel, eosinophiliával, granulocytopeniával és a veseműködés zavarával) járó túlérzékenységi reakció kialakulása esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin-kezelést (lásd 4.4 pont).

A nevirapin ajánlott adagját meghaladó dózisban szedve növekedhet a bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis) gyakorisága és súlyossága.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a nevirapin alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/ vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

Megállapították, hogy a bevezető 14 napos kezeléssel egy időben alkalmazott 40 mg/nap dózisú prednizon nem csökkenti a Viramune alkalmazása során jelentkező bőrkiütések előfordulási gyakoriságát – sőt a kezelés első 6 hetében inkább fokozza a bőrkiütések előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

Súlyos bőrreakció kialakulására hajlamosít többek között, ha a bevezető kezelés ideje alatt nem a javasolt napi 200 mg-os kezdő dózisban (gyermekeknek 4 mg/ttkg/nap vagy 150 mg/m²) adagolják a nevirapint, valamint, ha a beteg csak hosszú idővel a kezdeti tünetek jelentkezése után fordul orvoshoz. Nőknél a bőrkiütés előfordulásának esélye nagyobb, mint férfiaknál, függetlenül attól, hogy a kezelés tartalmaz vagy nem tartalmaz nevirapin-terápiát.

Tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy a nevirapin legfőbb toxikus mellékhatása a bőrkiütés. Tanácsolni kell, hogy bármilyen bőrkiütés észlelésekor azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz – a bevezető tünetek jelentkezése után ezt semmiképpen se halogassák. A nevirapin okozta bőrkiütések többsége a kezelés első 6 hetében alakul ki, ezért ebben az időszakban különösen gondosan kell ellenőrizni a betegeket a bőrkiütések megjelenését. Arra is figyelmeztetni kell őket, hogy a kéthetes bevezető kezelés ideje alatt jelentkező bőrkiütés esetén nem szabad növelni a gyógyszeradagot, erre csak a bőrelváltozások teljes megszűnése után kerülhet sor. A naponta 200 mg dózisban történő alkalmazást nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aluldozírozás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni. A gyermekgyógyászati betegek gondos ellenőrzése különösen fontos, főként a kezelés első 18 hetében, mivel a gyermekek a felnőtteknél kisebb valószínűséggel veszik észre a bőrreakciókat vagy jelzik azokat.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnyalakártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés esetén hagyják abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljanak orvoshoz. Ezeknél a betegeknél nem szabad újratekinteni a nevirapin-kezelést.

Ha a betegnél nevirapin szedésével összefüggő bőrkiütés gyanúja merül fel, májfunkciós vizsgálatot kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mértékű májenzim emelkedés fordul elő (GOT vagy GPT meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét), végleg abba kell hagyni a nevirapin adását.

Szisztémás tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) illetve zsigeri elváltozásokkal (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, vesefunkciós zavarok) társuló bőrkiütés esetén végleg abba kell hagyni, és nem szabad újratekinteni a nevirapin adását (lásd 4.3 pont).

Májműködést befolyásoló hatások

A nevirapin-nal kezelt betegek esetében súlyos-életveszélyes hepatotoxicitást, esetenként halált okozó fulmináns hepatitist figyeltek meg. A kezelés első 18 hete kritikus, ezért szoros felügyeletet igényel. Májműködési zavarok kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. Mindazonáltal a veszély ezt követően is fennáll, így gyakori ellenőrzés szükséges.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a nevirapin alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

A májműködést károsító mellékhatások kockázata nagyobb általánosságban az antiretroviális kezelés során a nevirapint is tartalmazó kombinált kezeléseket is beleértve, ha a kezelés előtt a GOT- vagy GPT-értékek elérik vagy meghaladják a normálérték felső határának 2,5-szeresét és/vagy a beteg kórelőzményében korábban kialakult, krónikus hepatitis B és/vagy C fertőzés is szerepel.

A nőket és a korábban nem kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magasabb CD4-sejtszámú betegeket fokozottan fenyegeti a hepaticus mellékhatások kockázata. A tünetekkel járó, gyakran bőrkiütéshez társuló hepaticus hatások kockázata nők esetében háromszor nagyobb, mint férfiak esetében (5,8% vs. 2,2%). Ezen kívül, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magas CD4-sejtszámú, korábban nem kezelt, mindkét nemű, a plazmában kimutatható HIV-1-RNS-sel rendelkező betegeket is fokozottan fenyegeti a klinikai (panaszokat és tüneteket okozó) hepaticus mellékhatások kockázata. Egy retrospektív szemleltanulmány megállapítása szerint, amelyet főként az 50 kópia/ml vagy magasabb plazma HIV-1-vírusterhelésű betegeken végeztek, a 250 sejt/mm³-t meghaladó CD4-sejtszámú nőbetegek esetében 12-szer nagyobb a szimptomás hepaticus nemkívánatos események kockázata, mint a 250 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú nők csoportjában (11,0% vs. 0,9%). A férfiak esetében a plazmában kimutatható HIV-1-RNS és 400 sejt/mm³ CD4-sejtszám felett észlelték kockázatfokozódást a 400 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú férfibetegekhez képest (6,3% vs. 1,2%). A toxicitás fokozott kockázatának CD4 számhoz kapcsolható küszöbértéke nem volt kimutatható azoknál a betegeknél, akiknél nem mérhető a plazma vírusterhelése (i.e. < 50 kópia/ml).

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy a nevirapin fő toxikus hatása a májműködési zavar, ezért a kezelés első 18 hetében szoros ellenőrzés szükséges. Arra is figyelmeztetni kell őket, hogy hepatitisre utaló tünetek jelentkezésekor hagyják abba a nevirapin szedését és haladéktalanul forduljanak orvoshoz – az ekkor szükséges kivizsgálásnak többek között a májfunkciós próbák elvégzését is tartalmaznia kell.

A májműködés monitorozása

A nevirapin-kezelés elkezdése előtt, illetve annak ideje alatt – megfelelő időközönként – klinikai laboratóriumi vizsgálatokat (többek között májfunkciós próbákat) kell végezni.

Olykor már a nevirapin-kezelés első heteiben észlelték a májfunkciós értékek kórossá válását.

A májenzimek aktivitásának tünetmentes fokozódása nem feltétlenül tekintendő a nevirapin-kezelés ellenjavallatának. A GGT-aktivitás tünetekkel nem járó fokozódása úgyszintén nem zárja ki a kezelés folytatását.

A kezelés első 2 hónapjában kéthetente, ezt követően a 3. hónapban, azután rendszeresen kell megismételni a májfunkciós próbákat. Hepatitis és/vagy túlérzékenységi reakció kialakulását jelző panaszok és tünetek észlelése esetén ezt soron kívül is el kell végezni.

A kezelés előtt vagy alatt a normálérték felső határát több mint 2,5-szeresen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek esetén a májműködést gyakrabban szükséges ellenőrizni a rendszeres klinikai vizitek alkalmával. Azon betegeknek, akiknek a kezelés előtti GOT- vagy GPT-értéke meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét a nevirapint nem szabad adni addig, amíg a GOT/GPT alapértékük a normálérték felső határának ötszöröse alatt nem állandósul (lásd 4.3 pont).

A betegeknek és az orvosoknak figyelniük kell a hepatitis bevezető tüneteire és jeleire (étvágytalanság, émelygés, sárgaság, bilirubinuria, acholiás széklet, hepatomegalia vagy a máj nyomásérzékenysége). Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a felsorolt panaszok és tünetek észlelésekor azonnal forduljanak orvoshoz.

A normálérték felső határát több mint ötszörösen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek észlelésekor azonnal le kell állítani a nevirapin adását. Ha ezt követően a GOT, GPT enzimek értéke normalizálódik, és a betegnek nincs hepatitisre utaló tünete, bőrkiütése, szisztémás tünetei vagy egyéb, valamely szerv működészavarára utaló tünete – egyedi mérlegelés alapján – lehetséges a nevirapin-kezelés újrakezdése. Ebben az esetben 14 napon keresztül napi 200 mg-os kezdő adagot, illetve ezt követően 400 mg/nap dózist kell adni. A májműködést ezekben az esetekben még gyakrabban kell ellenőrizni. Amennyiben a májfunkciós zavarok újra visszatérnek, a nevirapin-terápiát végleg abba kell hagyni.

Panaszokat és klinikai tüneteket (étvágytalanság, émelygés, hányás, icterus) okozó hepatitis, VALAMINT kóros laboratóriumi értékek (mint például közepesen súlyos, vagy súlyos májkárosodásra utaló laboratóriumi eredmények (a GGT kivételével)) észlelése esetén abba kell hagyni a nevirapin-terápiát. A Viramune adását nem szabad újból megkísérelni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a nevirapin okozta, klinikai tünetekkel járó hepatitis kialakulása miatt kellett félbeszakítani.

Májbetegségek

A Viramune biztonságosságát és hatásosságát jelentős májbetegségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C) ellenjavallt a Viramune alkalmazása (lásd 4.3 pont). Farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodás esetén a nevirapint körültekintően kell alkalmazni. Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő, krónikus B- vagy C-hepatitises betegek esetében fokozott a májműködést károsító súlyos, illetve potenciálisan fatális mellékhatások kockázata. A hepatitis B- vagy C-vírus elleni szerek egyidejű alkalmazása esetén ezek alkalmazási előírását is át kell tanulmányozni.

Májbetegségben – beleértve az idült aktív hepatitist – szenvedő betegekben a szokványosnál gyakrabban lépnek fel májfunkciós zavarok a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért

májműködésüket az általános gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodása esetén megfontolandó a kezelés felfüggesztése, vagy abbahagyása.

Egyéb figyelmeztetések

Expozíció utáni profilaxis: Nem HIV-fertőzött egyéneknél, az ismételt adagolású nevirapin post-expozíciós profilaxisban (PEP) – egy nem jóváhagyott indikációban – alkalmazva olyan súlyos hepatotoxicitást okozott, ami esetenként májtranszplantációt tett szükségessé. A PEP-pel foglalkozó speciális vizsgálatban a Viramune hatásait – különös tekintettel a kezelés időtartamára – nem tanulmányozták, ezért ez határozottan ellenzett.

A kombinációs nevirapin-kezelés nem gyógyítja meg a HIV-1-fertőzött betegeket; az előrehaladott HIV-1 fertőzést kísérő társbetegségek, beleértve az opportunistá fertőzéseket is, továbbra is felléphetnek.

Más hormonális fogamzásgátló, mint a depo-medroxiprogesteron-acetát (DMPA), nem alkalmazható a Viramune-t szedő nőknél, mivel a nevirapin csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmaszintjét. Célszerű a barrier-elvű módszerek alkalmazása (pl. óvszer használata) – ily módon a HIV fertőzés átvitelének kockázata is csökkenthető. Ezen kívül, ha a menopausát követően hormonkészítményt adnak egyidejűleg a nevirapin-kezelés ideje alatt, ellenőrizni kell a hormonterápia hatékonyságát.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretroviális kezelés során testtömeg-növekedés, valamint vérlipid- és glükózsztint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyított a terápia hatása, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs kellő bizonyíték arról, hogy az összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipidadanyagcsere rendellenességeit klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatok során a Viramune a HDL-koleszterin-szint növekedésével, valamint összességében az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány javulásával járt. Mindazonáltal célzott vizsgálatok hiányában ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Mindemellett a Viramunról nem mutatták ki, hogy a glükózanyagcsere-zavar okozója lenne.

Osteonecrosis: annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Immunreaktívációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról is beszámoltak az immunreaktíváció kialakulásakor; bár a rohamok megjelenési ideje a beszámoló alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek.

A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján nem javasolt a rifampicin és a nevirapin egyidejű alkalmazása. Nem javasolt továbbá a Viramune kombinációban történő alkalmazása a következő szerekkel: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (kobicisztáttal

kombinálva), atazanavir (ritonavirrel kombinálva), fozamprenavir (amennyiben nem alacsony dózisú ritonavirrel egyidejűleg alkalmazzák) (lásd 4.5 pont).

A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisú zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.

Túlérzékenység

Szaccharóz: A Viramune belsőleges szuszpenzió 150 mg szaccharózt tartalmaz milliliterenként. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz-intoleranciában, glukóz-galaktóz malabszorpcióban, vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Szorbitol: A Viramune belsőleges szuszpenzió 162 mg szorbitolt tartalmaz milliliterenként. Örökletes fruktóz-intoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem szedhető/nem alkalmazható.

Metil- és propil-parahidroxibenzoát: A Viramune belsőleges szuszpenzió metil-parahidroxibenzoátot és propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz; ezek esetleg későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nevirapin a CYP3A és potenciálisan a CYP2B6 induktora, és a maximális enzimindukció a többadagos kezelés kezdetét követően 2-4 héttel jelentkezik.

A nevirapin együttadása esetén csökkenhet azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációja, amelyek ugyanezt a metabolikus utat használják. Gondosan kell monitorozni a P450 által metabolizált gyógyszerek terápiás hatásosságát, ha azokat nevirapinnal kombinációban alkalmazzák.

A nevirapin felszívódását az étkezés, antacidák vagy alkalikus pufferrel készülő gyógyszerek nem befolyásolják.

Az interakciós adatok – ahol elérhető – geometriai átlagként 90%-os fiducia intervallummal (90% CI) együtt vannak feltüntetve.

ND = nincs meghatározva

↑ = nő, ↓ = csökken, ↔ = nincs hatás

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölsönhatás	Javaslatok egyidejű alkalmazás esetére
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
<i>NRTI-k</i>		
Didanozin 100-150 mg naponta kétszer	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} ND Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1.21)	A didanozin és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Emtricitabin	Az emtricitabin nem gátolja a human CYP450 enzimeket.	A Viramune és az emtricitabin dózismódosítás nélkül adható együtt.
Abakavir	A humán májmikroszómákban az abakavir nem gátolja citokróm P450 izoenzimeket.	A Viramune és az abakavir dózismódosítás nélkül adható együtt.

Lamivudin 150 mg naponta kétszer	A lamivudin clearance-e és megoszlási térfogata nem változik, ami arra utal, hogy a nevirapinnak nincs induktor hatása a lamivudin clearance-re.	A lamivudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Sztavudin: 30/40 mg naponta kétszer	Sztavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Sztavudin C _{min} ND Sztavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: történeti kontrollal összehasonlítva a szintek változatlanoknak tűnnek.	A sztavudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Tenofovir 300 mg naponta	A tenofovir nem hat a nevirapin plazmaszintjeire. A nevirapin plazmaszintjei nem változtak meg a tenofovir egyidejű adása esetén.	A tenofovir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Zidovudin 100-200 mg naponta háromszor	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) A zidovudin nem hat a nevirapin farmakokinetikájára.	A zidovudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt. A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisú zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.
NNRTI-k		
Efavirenz 600 mg naponta	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)	Az efavirenz és a Viramune együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont) az összeadó toxicitás miatt, és mert a hatékonyság tekintetében nem jelent előnyt egyik önmagában adott NNRTI-hez képest sem (a 2NN vizsgálat eredményeivel kapcsolatosan lásd az 5.1 pontot).
Etravirin	Az etravirin és nevirapin együttadása esetén jelentősen csökkenhet az etravirin plazmakoncentrációja és az etravirin terápiás hatása elveszhet.	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	A kölcsönhatásokat nem vizsgálták	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Proteázgátlók		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg naponta 400/100 mg naponta	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> <u>Atazanavir/r AUC</u> ↓0,58 (0,48-0,71) <u>Atazanavir/r C_{min}</u> ↓0,28 (0,20-0,40) <u>Atazanavir/r C_{max}</u> ↓0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> <u>Atazanavir/r AUC</u> ↓ 0,81 (0,65 -1,02) <u>Atazanavir/r C_{min}</u> ↓ 0,41 (0,27-0,60) <u>Atazanavir/r C_{max}</u> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (a 300/100 mg nevirapin nélküli adással összehasonlítva)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17 –1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,17 (1,09-1,25) Nevirapin C_{max} ↑ 1,32 (1,22-1,43)</p>	Az atazanavir/ritonavir és a Viramune együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer	<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>	A darunavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Fozamprenavir 1400 mg naponta kétszer	<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>	A Viramune nem adható együtt fozamprenavirral, csak ritonavir együttadása esetén (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ritonavir 700/100 mg naponta kétszer	<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>	A fozanprenavir/ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Lopinavir/ritonavir (kapszula) 400/100 mg naponta kétszer	<p><u>Felnőtt betegek:</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>	Javasolt a lopinavir/ritonavir dózisének naponta kétszer 533/133 mg-ra (4 kapszulára) vagy 500/125 mg-ra (5 db 100/25 mg-os tablettára) történő emelése, étkezés közben, ha Viramune-nal kombinálják. A dózis módosítása nem szükséges, ha a Viramune-t lopinavirral kombinálják.

Lopinavir/ritonavir (orális oldat) 300/75 mg/m ² naponta kétszer	<u>Gyermekgyógyászati betegek:</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)	Gyermekeknél mérlegelni kell a lopinavir/ritonavir dózisának naponta kétszer 300/75 mg/m ² -re történő emelését, étkezés közben bevéve, ha Viramune-nal kombinálják, különösen azoknál a betegeknél, akiknél csökkent lopinavir/ritonavir érzékenységre lehet számítani.
Ritonavir 600 mg naponta kétszer	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: A ritonavirral történő együttadás nem vezet klinikailag jelentős változásokhoz a nevirapin plazmaszintjeiben.	A ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Szakvinavir/ritonavir	A ritonavirral megerősített szakvinavir lágyzselatin kapszuláról rendelkezésre álló korlátozott adatok nem utalnak klinikailag jelentős kölcsönhatásra a ritonavirral megerősített szakvinavir és a nevirapin között.	A szakvinavir/ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg naponta kétszer	Specifikus gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatot nem végeztek. Egy HIV fertőzötteken folyó vizsgálat IIa fázisából származó korlátozott adatok klinikailag nem szignifikáns, 20%-os TPV C _{min} csökkenést mutatnak.	A tipranavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Bejutásátlók		
Enfuvirtid	A metabolikus út következtében nem várható klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás enfuvirtid és nevirapin között.	Az enfuvirtid és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Maravirok 300 mg egy dózisban	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) a történeti kontrollokkal összehasonlítva A nevirapin koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	A maravirok és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ kobicisztát	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát egy citokróm P450 3A gátló, ami jelentős mértékben gátolja a májenzimeket és egyéb metabolikus utakat is. Ebből következően az együttes alkalmazásuk megváltozott kobicisztát illetve Viramune plazmaszinteket eredményezne.	A Viramune és a kobicisztáttal kombinált elvitegravir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Raltegravir 400 mg naponta kétszer	Klinikai adat nem áll rendelkezésre. A raltegravir metabolikus útjából következően kölcsönhatás nem várható.	A raltegravir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Antibiotikumok		
Klaritromicin 500 mg naponta kétszer	<p>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)</p> <p>14-OH klaritromicin metabolit AUC ↑ 1,42 (1,16 –1,73) 14-OH klaritromicin metabolit C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) 14-OH klaritromicin metabolit C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 a történeti kontrollokkal összehasonlítva</p>	A klaritromicin expozíció jelentősen csökkent, a 14-OH metabolit expozíció nőtt. Mivel a klaritromicin aktív metabolitjának csökkent a <i>Mycobacterium avium-intracellularis komplex</i> elleni aktivitása, várható a patogének elleni általános aktivitás megváltozása. Így mérlegelni kell a klaritromicin kezelés alternatíváját, pl. azitromicin adását. A májműködés szoros monitorozása javasolt.
Rifabutin 150 vagy 300 mg naponta	<p>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)</p> <p>25-O-dezacetilrifabutin metabolit AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68).</p> <p>A nevirapin látszólagos clearance-nek klinikailag nem jelentős (9%-os) emelkedését jelentették történeti farmakokinetikai adatokkal összehasonlítva.</p>	Nem észleltek jelentős változás a rifabutin és a Viramune fő farmakokinetikai paramétereiben. A rifabutin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt. A betegek közötti nagy variabilitás miatt egyes betegeknél a rifabutin expozíció nagy mértékben nőhet, és nagyobb lehet a rifabutin toxicitás veszélye. Ezért egyidejű adás esetén óvatosság szükséges.

Rifampicin 600 mg naponta	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22). Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.	A Viramune és a rifampicin együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont) Korlátozottan állnak rendelkezésre a Viramune dózismódosítására vonatkozó klinikai adatok rifampicinnel történő együtt adás esetén. Az egyidejűleg tuberculosissal is fertőzött betegek kezelésénél a kezelőorvos a Viramune tartalmú kezelés részeként mérlegelheti rifabutint alkalmazását.
Gombaellenes szerek		
Flukonazol 200 mg naponta	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 expozíció: ↑100% azokkal a történeti kontrollokkal összehasonlítva, ahol a nevirapin önmagában adták.	A fokozott Viramune expozíció veszélye miatt óvatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket együtt adják, és a betegeket szorosan kell monitorozni.
Itrakonazol 200 mg naponta	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Nem volt szignifikáns eltérés a nevirapin farmakokinetikai paramétereiben.	Mérlegelni kell az itraconazol dózisének emelését, ha ezt a két szert egyidejűleg alkalmazzák.
Ketokonazol 400 mg naponta	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} § Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (↓0,42-0,73) Nevirapin plazmaszintek: ↑ 1,15-1,28 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.	A ketokonazol és a Viramune nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
A KRÓNIKUS HEPATITIS B ÉS C KEZELÉSÉRE ADOTT ANTIVIRÁLIS SZEREK		
Adefovir	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és az adefovir között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg, és csökkent hatásosság nem várható. Az adefovir nem befolyásolta az emberi gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó gyakori CYP-izoenzimeket, és a vesén át választódik ki. Klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer interakció nem várható.	Az adefovir és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Entekavir	Az entekavir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek, illetve azokat nem indukálja vagy gátolja. Az entekavir metabolikus útja miatt klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani.	Az entekavir és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt
Interferonok (pegilált interferon alfa 2a és alfa 2b)	Az interferonok nem hatnak a CYP 3A4 vagy 2B6 enzimekre. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	Az interferonok és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Ribavirin	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és a ribavirin között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg és csökkent hatásosság nem várható. A ribavirin nem gátolja a citokróm P450 enzimeket, és a toxicitási vizsgálatok alapján a ribavirin nem indukálja a májenzimeket. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	A ribavirin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Telbivudin	A telbivudin nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek, és azt nem indukálja vagy gátolja. A telbivudin metabolikus útja alapján klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer-kölcsönhatás nem várható.	A telbivudin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
ANTACIDUMOK		
Cimetidin	Cimetidin: a cimetidin farmakokinetikai paramétereire kifejtett jeentős hatást nem észleltek. Nevirapin $C_{min} \uparrow 1,07$	A cimetidin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
ANTITROMBOTIKUMOK		
Warfarin	A nevirapin és az alvadágátló warfarin közötti kölcsönhatás komplex, az alvadási idő nőhet és csökkenhet is, ha a két készítményt együtt adják.	Az antikoaguláns szintjének szoros monitorozása elengedhetetlen.

FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA) 150 mg 3 havonta	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	A Viramune-nal történő együttadás nem változtatja meg a DMPA ovulációgátló hatását. A DMPA és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Etinilösztradiol (EE) 0,035 mg Noretindron (NET) 1,0 mg (egy dózisban)	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12) NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	Az orális hormonális fogamzásgátló módszerek önmagukban nem alkalmazhatók születésszabályozásra a Viramune-t szedő nőknél (lásd 4.4 pont). A DMPA-n kívül az (orális vagy egyéb alkalmazású) hormonális fogamzásgátlók megfelelő adagját Viramune-nal kombinációban a biztonságosság és a hatékonyság vonatkozásában nem állapították meg.
ANALGETIKUMOK/OPIÁTOK		
Metadon egyéni beteg adagolás	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	A fenntartó metadon kezelésben részesülő betegeknél a Viramune-kezelés kezdetét követően figyelni kell a megvonási tüneteket, és a metadon dózisát ez alapján kell beállítani.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	A nevirapin szérumszintje csökkenhet közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű használata esetén. Ez a gyógyszermetabolizáló enzimek indukciója és/vagy az orbáncfűre kialakuló transzport fehérjék miatt alakul ki.	A közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények nem adhatók együtt a Viramune-nal (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed orbáncfűvet, ellenőrizni kell a nevirapin és lehetőleg a vírus szinteket is, és le kell állítani az orbáncfű szedését. A nevirapin szintek az orbáncfű leállításakor emelkedhetnek. A Viramune dózisának módosítására lehet szükség. Ez az induktor hatás az orbáncfű szedésének leállítását követően még 2 hétig fennállhat.

Egyéb információk:

Nevirapin metabolitok: Emberi hepatocytá microsomákon végzett vizsgálatok eredményei szerint a dapszon, a rifabutín, a rifampin és a trimetoprim/szulfametoxazol kombináció nem befolyásolja, a ketokonazol és az eritromicin azonban szignifikáns mértékben gátolják a nevirapin hidroxilált metabolitjainak képződését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nők nem alkalmazhatnak orális fogamzásgátlót a fogamzásgátlás egyetlen módjaként, mivel a nevirapin csökkenheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak malformációt okozó vagy a magzatra/ újszülöttre nézve toxikus hatásra. Ez idáig egyéb más releváns epidemiológiai adatról sem készült jelentés. Vemhes patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok során nem észleltek teratogén hatást (lásd 5.3 pont). Terhes nőknél nem végeztek elegendő, illetve megfelelően ellenőrzött vizsgálatot. A nevirapin terhes nőknek csak gondos mérlegeléssel adható (lásd 4.4 pont). Mivel a hepatotoxicitás azon nőknél gyakoribb, akiknél a CD4-sejtek száma meghaladja a 250 sejt/mm³-t és kimutatható a HIV-1-RNS a plazmájukban (50 vagy több kópia/ml), ezért ezeket a tényezőket a terápiás döntések meghozatalakor figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont). Nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a korábban kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor kimutatható vírusterheléssel nem bíró (kevesebb, mint 50 kópia/ml HIV-1 a plazmában) és 250 sejt/mm³ alatti CD4-sejtszámú nőknél észlelt toxicitási kockázat hiánya a terhes nőkre és érvényes-e. Minden, ezt a témát vizsgáló randomizált vizsgálatból kizárták a terhes nőket, és a terhes nők alulreprezentáltak voltak a kohorsz vizsgálatokban és a metaanalízisekben is.

Szoptatás

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok során patkányokon a fertilitás károsodását tapasztalták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viramune alkalmazásának ideje alatt olyan mellékhatásokat észlelhetnek, mint a kimerültség. Emiatt gépjárművezetés vagy gépek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges. Ha kimerültséget észlel a beteg, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységektől, mint a gépjárművezetés és a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Viramune-kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb mellékhatások a következők voltak a klinikai vizsgálatokban: bőrkiütés, allergiás reakciók, hepatitis, májfunkciós próbák kórossá válása, émelygés, hányás, hasmenés hasi fájdalom, kimerültség-érzés, láz, fejfájás, valamint myalgia.

Postmarketing vizsgálatok tapasztalatai szerint a készítmény legsúlyosabb mellékhatásai a Stevens–Johnson-szindróma, a toxikus epidermális necrolysis, a súlyos hepatitis, illetve májelégtelenség, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyekre a bőrkiütés és szisztémás tünetek (láz, arthralgia, myalgia és lymphadenopathia), továbbá zsigeri károsodás (pl. hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, és veseműködési zavar) jellemző. A kezelés első 18 hete kritikus időszak; ez idő alatt gondos monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Viramune adásakor a következő feltehetőleg a kezeléssel összefüggő mellékhatásokat regisztrálták. A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága Viramune-nal végzett klinikai vizsgálatokból a kezeléssel feltehetőleg összefüggően származnak.

A gyakoriság meghatározása a következő kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori granulocytopenia
Nem gyakori anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori túlérzékenység (beleértve az anafilaxiás reakciót, angioödémát, urticariát)
Nem gyakori anafilaxiás reakció
Ritka eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori fejfájás

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori hepatitis (súlyos és életveszélyes hepatotoxicitást is beleértve (1,9%)
Nem gyakori sárgaság
Ritka fulmináns hepatitis (ami fatális is lehet)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori bőrkiütés (12,5%)
Nem gyakori Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális necrolysis (ami fatális is lehet (0,2%), angioödéma, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori arthralgia, myalgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori láz, kimerültség

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori kóros májfunkciós értékek (emelkedett alanin-aminotranszferáz; emelkedett transzaminázok, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz; emelkedett gamma-glutamiltanszferáz; emelkedett májenzimek; hypertransaminaemia)
Nem gyakori csökkent foszforszint a vérben, vérnyomásemelkedés

A kiválasztott mellékhatások leírása

A 1100.1090 számú vizsgálat során, ahonnan a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események zömét ($n = 28$) jelentették, a placebóval kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő granulocytopenia, mint a nevirapinnal kezeltéknél (3,3% vs. 2,5%).

Az anafilaxiás reakciót a forgalomba hozatalt követő surveillance során azonosították, de nem tapasztalták a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő betegek száma alapján ($n = 2718$) statisztikai számítással becsülték meg.

A vér csökkent foszforszintjét, illetve a vérnyomásemelkedést a tenofovir/emtricitabin együttes alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok során figyelték meg.

Metabolikus paraméterek

A testtömeg, valamint a vér lipid- és glükózsint megnövekedhet az antiretroviális kezelés során (lásd 4.4 pont).

A nevirapin és más antiretrovirális szerekkel egyidejűleg végzett kezelés során a következő mellékhatások jelentkeztek: pancreatitis, perifériás neuropathia, valamint thrombocytopenia. Ezek a mellékhatások általában egyéb antiretrovirális szerekkel hozhatók összefüggésbe és akkor várhatóak, ha a nevirapint más szerekkel kombinációban alkalmazták. Valószínűtlen azonban, hogy ezek a mellékhatások a nevirapin-kezeléssel függenek össze. Szórványosan beszámoltak máj- és veseelégtelenséggel járó tünetcsoportok (hepatorenális szindróma) kialakulásáról kombinált kezelés során.

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségekről (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) is beszámoltak; bár a rohamok megjelenési ideje a beszámolók alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A nevirapin leggyakoribb, klinikai tüneteket okozó toxikus mellékhatása a bőrkiütés; a kontrollós klinikai vizsgálatok kombinált kezelésben részesülő betegeknek 12,5%-án észleltek Viramune-nak tulajdonítható bőrkiütést.

Általában enyhe-közepes súlyosságú, maculopapulás erythemás bőrelváltozások jelennek meg a törzs, az arc és a végtagok bőrén; olykor viszketéssel vagy anélkül. Túlérzékenységet (anafilaxiás reakció, angioödéma és urticaria) jelentettek. A bőrkiütés önállóan vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció részjelenségeként, konstitucionális tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) járó bőrkiütés kíséretében és zsigeri érintettséggel (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, veseműködési zavarok) együtt alakul ki.

Nevirapinnal kezelt betegekben súlyos-életveszélyes bőrreakciók (többek között Stevens–Johnson-szindróma [SJS], illetve toxikus epidermális necrolysis [TEN]) kialakulását észlelték. Jelentettek fatális SJS-t, TEN szindrómát és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót is. A bőrkiütések túlnyomó része a kezelés elkezdését követő 6-hetes időszakban alakult ki, ritkán kórházi kezelést, sőt egy beteg esetében műtéti beavatkozást igényelt (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A laboratóriumi értékek eltérésekor a leggyakrabban előforduló rendellenesség a májfunkciós próbák eredményének kórossá válása: GOT, GPT, GGT, az összbilirubinszint emelkedése és az alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódása volt megfigyelhető. Leggyakrabban tünetmentes GGT-aktivitás fokozódás fordul elő. Icterus kialakulásáról is beszámoltak. Nevirapinnal kezelt betegek esetében hepatitisről (súlyos-életveszélyes hepatotoxicitásról, esetenként halált okozó fulmináns hepatitisről) is beszámoltak. A súlyos májműködési zavar fokozott kockázatát leginkább az jelezte előre, ha már a kezelés kezdetekor kórosak voltak a májfunkciós értékek. A kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során a májműködés gondos monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Többségében ZDV-vel (zidovudinnal) és/vagy ddI-vel (didanozinnal) kombinált kezelésben részesülő 361 gyermekén végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a nevirapin-kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb nemkívánatos események megegyeztek a felnőtteknél észleltekkel. A granulocytopenia azonban, gyermekeknél sokkal gyakrabban fordult elő. Egy nyílt klinikai vizsgálat (ACTG 180) szerint 37-ből 5 esetben (a betegek 13,5%-ánál) találtak összefüggést a granulocytopenia és a gyógyszer között. Az ACTG 245 dupla vak, placebokontrollós vizsgálatban a súlyos,

gyógyszerrel összefüggő granulocytopenia gyakorisága 5/305 (1,6%) volt. Szórványos esetekben észleltek Stevens–Johnson-szindrómát illetve e kórkép és a toxikus epidermális necrolysis közötti átmenetnek megfelelő állapotot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nevirapin-túlادagolás antidotuma nem ismert. Ezidáig 800-6000 mg/nap dózistartományban, legfeljebb 15 napig tartó túlادagolásról számoltak be. A betegeknél ödéma, erythema nodosum, fáradtság, láz, fejfájás, álmatlanság, émelygés, tüdő-beszűródés, bőrkiütés, szédülés, hányás, a transzamináz értékek növekedése valamint testtömeg csökkenés lépett fel. A felsorolt elváltozások mindegyike spontán megszűnt a nevirapin adásának abbahagyása után.

Gyermekek és serdülők

Egy esetben jelentettek masszív túlادagolást egy újszülöttnél. A beadott dózis 40-szerese volt a javasolt 2 mg/kg/nap dózisnak. Enyhe izolált neutropéniát és hyperlactataemiát figyeltek meg, ami egy héten belül, klinikai következmények nélkül spontán rendeződött. Egy évvel később a gyermek fejlődése normális volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: systemás vírusellenes szerek, non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok; ATC kód: J05AG01.

Hatásmechanizmus

A nevirapin a HIV-1 vírus nem nukleozid reverz transzkripció gátlója (NNRTI). A nevirapin a HIV-1 reverz-transzkriptáz nem kompetitív gátlója, azonban nem rendelkezik biológiailag jelentős gátló hatással a HIV-2 reverz-transzkriptázra vagy az eukaryota DNS-polimerázok α , β , γ vagy δ változataira.

In vitro antivirális aktivitás

A nevirapin medián EC_{50} -értéke (50%-os inhibitoros koncentráció) 63 nM volt A, B, C, D, F, G és H kládokból származó M-csoportú HIV-1-izolátumok és humán embrionális vese 293 sejteken replikálódó keringő rekombináns formák (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG, és CRF12_BF esetében. Egy vizsgálatban, amely 2923, túlnyomórészt B-altípusú HIV-1 klinikai izolátumot tartalmazott, az átlagos EC_{50} -érték 90 nM volt. Hasonló EC_{50} -értéket kaptak, ha a nevirapin antivirális aktivitását perifériás vér mononukleáris sejtjein, monocitából származó makrofágokon vagy limfoblaszt sejtvonalakon mérték. A nevirapin nem mutatott antivirális aktivitást az O-csoportú HIV-1 és HIV-2 izolátumokkal szemben.

A nevirapin efavirenzzel kombinációban erős antagonistá anti-HIV-1 aktivitást mutatott *in vitro* (lásd 4.5 pont) és a hatás antagonizmus szempontjából additív volt a proteáz inhibitor ritonavirral vagy a fúziós inhibitor enfuvirtiddel. A nevirapin additív szinergista anti-HIV-1 hatást mutatott a proteáz inhibitor amprenavirral, atazanavirral, indinavirral, lopinavirral, szakvinavirral és tipranavirral, valamint az NRTI abacavirral, didanozinnal, emtricitabinnal, lamivudinnal, sztavudinnal, tenofovirral

és zidovudinnal kombinálva. A nevirapin anti-HIV-1 aktivitását *in vitro* antagonizálta az anti-HBV adefovir és az anti-HCV ribavirin antagonizálta.

Rezisztencia

Nevirapinra (a szokványosnál 100-250-szer) kevésbé érzékeny vírusok jelennek meg a HIV-1-izolátumok sejt kultúráiban. A géntípus elemzés a HIV-1 RT gén Y181A és/vagy V106A részeinek a vírustörzstől és az alkalmazott sejt vonaltól függő mutációit mutatta ki. A sejt kultúrában a nevirapin-rezisztencia kialakulásáig eltelt idő nem változott, ha a nevirapint számos más NNRTI-szerrel kombinációban alkalmazták.

A korábban antiretrovirális szerrel nem kezelt, 48 héten át naponta egyszer (n=25) vagy kétszer (n=46), lamuvidinnal és sztavudinnal kombinált nevirapint kapó, virológiailag sikertelenül kezelt (n=71) betegből származó izolátumok genotípus elemzése azt mutatta, hogy 8/25, illetve 23/46 betegnél találtak a következő, NNRTI-rezisztenciával összefüggő szubsztitúcióból egyet vagy többet: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L és M230L.

Kereszt-rezisztencia

In vitro körülmények között rövid idő alatt más NNRTI-okkal szemben is rezisztens HIV-törzsek jelentek meg. A nevirapin-rezisztens HIV-1 klinikai izolátumok kereszterezisztenciát mutattak a szintén NNRTI efavirenzzel. A rezisztencia-vizsgálatok eredményeitől függően a továbbiakban egy etravirint tartalmazó kezelési séma alkalmazható. A nevirapin és a HIV PI-k, HIV integráz inhibitorok vagy HIV entry inhibitorok közötti kereszterezisztencia nem valószínű, mivel ezek enzimek célpontjai különbözőek. Hasonlóképpen a nevirapin és az NRTI-k közötti kereszterezisztencia is kevésbé valószínű, mivel a reverz transzkriptázon a molekulák kötőhelye különböző.

Klinikai eredmények

A Viamune hatékonyságát kezeletlen, illetve korábban már kezelt HIV-fertőzötteken egyaránt értékelték.

Korábban nem kezelt betegeken végzett vizsgálatok

2NN vizsgálat

A kettős nem nukleozid (2NN) vizsgálat randomizált, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat volt, amelyben az NNRTI nevirapint, az efavirenzet és a két gyógyszer együttadását hasonlították össze.

Ezerkétszázötvenhat, a klinikai vizsgálat megkezdésekor HIV-1-RNS > 5000 kópia/ml-rel rendelkező, korábban antiretrovirális szerrel nem kezelt beteg kapott 400 mg Viamune-t naponta egyszer, 200 mg Viamune-t naponta kétszer, 600 mg efavirenzet naponta egyszer, vagy Viamune-t (400 mg) és efavirenzet (800 mg) naponta egyszer, plusz sztavudint és lamivudint 48 héten át.

Az elsődleges végpontot, a kezelés sikertelenségét a következők szerint határozták meg: a plazma HIV-1-RNS-szintjének kisebb, mint 1 log₁₀ csökkenése az első 12 hétben, két egymást követő mérés során több mint 50 kópia/ml a 24. hetet követően, vagy a betegség progressziója.

Az átlagéletkor 34 év volt, a betegek 64%-a volt férfi, a CD4-sejtszám medián értéke 170 illetve 190 sejt/mm³ volt a napi kétszeri Viamune, illetve efavirenz csoportban. A két kezelési csoport között nem volt jelentős különbség a demográfiai és a vizsgálat megkezdésekor mért jellemzők tekintetében.

Az előre meghatározott hatékonysági összehasonlítást a napi kétszeri Viamune és efavirenz kezelési csoport között végezték. A naponta kétszer adott nevirapin és az efavirenz nem különbözött szignifikánsan a hatékonyság tekintetében (p= 0.091), amit a kezelés sikertelenségével, vagy a kezelés sikertelenségének bármely összetevőjével mértek, a virológiai sikertelenséget is beleértve.

Összefüggést találtak a nevirapinnal (400 mg) együtt adott efavirenz (800 mg) és a legnagyobb gyakoriságot mutató nemkívánatos klinikai események, illetve legnagyobb arányú kezelési

skertelenség (53,1%) között. Mivel a nevirapinnal együtt adott efavirenz kezelési séma hatásosság szempontjából nem nyújt további előnyöket, és több nemkívánatos eseményt okoz, mint amikor a gyógyszereket önmagukban alkalmazzák tapasztaltakhoz képest, ezért ez a kezelési séma nem ajánlott.

A naponta kétszer nevirapint kapó betegek 20%-a és az efavirenz kapó betegek 18%-a legalább 3. vagy 4. kategóriájú nemkívánatos klinikai eseményeket észlelt. Nemkívánatos klinikai eseményként hepatitist jelentettek 10 beteg (2,6%) esetében a nevirapint naponta kétszer szedő csoportból és 2 beteg (0,5%) esetében az efavirenz szedő csoportból. A laboratóriumi vizsgálattal kimutatható hepatotoxicitást legalább 3. vagy 4. kategóriába sorolható mellékhatásként tapasztaló, naponta kétszer nevirapint kapó betegek aránya 8,3%, míg az efavirenz-csoportban 4,5% volt. A laboratóriumi vizsgálattal kimutatható hepatotoxicitást 3. vagy 4. kategóriába sorolható mellékhatásként tapasztaló, hepatitis B vagy hepatitis C vírussal fertőzött betegek aránya 6,7% illetve 20,0% volt a nevirapint naponta kétszer szedők csoportjában és 5,6% illetve 11,1% volt az efavirenz-csoportban.

2NN 3-éves utánkövetési vizsgálat

Ez egy retrospektív, multicentrikus vizsgálat, ami a sztavudinnal és lamuvidinnal kombinációban adott Viramune és efavirenz hatékonyságát hasonlítja össze a 2NN betegeknél a 49. és 144. hét közötti időszakban. Azokat a betegeket kérték meg a vizsgálatban való részvételre, akik részt vettek a 2NN-vizsgálatban és még mindig aktív követés alatt voltak a 48. héten, amikor a vizsgálat lezárult és még kezelés alatt álltak a vizsgálati klinikán. A primer vizsgálati végpontok (a sikertelenül kezelt betegek százalékos aránya) és a szekunder végpontok, valamint a kezelés alapjai az eredeti 2NN-vizsgálatéhoz hasonlóak voltak.

Ebben a vizsgálatban a Viramune-ra adott tartós, legalább 3 éves választ dokumentáltak, és a kezelés sikertelenségének tekintetében 10%-os tartományon belüli ekvivalenciát mutattak ki a naponta kétszer adott Viramune és az efavirenz között. Sem a primer ($p=0,92$) sem a szekunder végpontok nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget az efavirenz és a naponta kétszer 200 mg Viramune között.

Kezelt betegeken végzett vizsgálatok

NEFA-vizsgálat

A NEFA-vizsgálat egy kontrolllos, prospektív, randomizált vizsgálat, amelyben azoknak a nem kimutatható terhelésű betegeknek a kezelési lehetőségeit értékelték, akiket proteáz inhibitor (PI) alapú kezeléssel állították át Viramune-ra, efavirenzre vagy abakavirra. A vizsgálatba véletlen besorolással került 460 olyan felnőtt, aki két nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor és leglább egy PI-t szedett, és akiknek a plazma HIV-1-RNS-szintje 200 kópia/ml-nél alacsonyabb volt a PI-ről Viramune-ra (155 beteg), efavirenzre (156) vagy abakavirra (149) történő váltás előtt legalább 6 hónapon át. A primer végpontok a következők voltak: halál, szerzett immundeficiencia szindróma kialakulása, vagy a HIV-1-RNS-szint 200 kópia/ml-re vagy a fölé történő emelkedése.

A 12. hónapban a Kaplan-Meier-féle becsléssel a végpont elérésének valószínűsége a Viramune csoportban 10%, az efavirenz csoportban 6%, és az abakavir csoportban 13% volt ($p=0,10$ az intention-to-treat analízis alapján).

A nemkívánatos események általános incidenciája lényegesen alacsonyabb volt az abakavir-csoportban (61 beteg, illetve 41%), mint a nevirapin-csoportban (83 beteg, illetve 54%), vagy mint az efavirenz-csoportban (89 beteg, illetve 57%). Lényegesen kevesebb beteg szakította meg a nemkívánatos események miatt a vizsgált gyógyszerrel végzett kezelést az abakavir-csoportban (9 beteg ill. 6%), mint a nevirapin-csoportban (26 beteg ill. 17%), vagy mint az efavirenz-csoportban (27 beteg ill. 17%).

A fertőzés perinatális transzmissziója

Számos vizsgálatot végeztek, amelyekben a Viramune alkalmazását a perinatális transzmisszió, leginkább a HIVNET 012 vonatkozásában vizsgálták. Ez a vizsgálat egyetlen dózis nevirapin adását

követően a transzmisszió szignifikáns csökkenését mutatta (13,1% (n = 310)) a Viramune csoportban, szemben az ultra-rövid zidovudin csoportban észlelt 25,1%-kal (n = 308) (p = 0,00063). A Viramune monoterápia az NNRTI rezisztencia kialakulásával járt. Egyetlen dózis nevirapin az anyában vagy a csecsemőben csökkent hatásossághoz vezethet, ha nevirapint tartalmazó HIV kezelési protokollt kezdenek ezeknél a betegeknél 6 hónapon vagy rövidebb időn belül. Az egyszeri dózisú nevirapin kombinálása más antiretrovirális szerekkel csökkenti a nevirapin rezisztencia kialakulásának valószínűségét. Ha más antiretrovirális szerek rendelkezésre állnak, az egyszeri dózisú Viramune-t kombinálni kell további, hatékony antiretrovirális szerekkel (a nemzetközi irányelvek javaslata szerint).

Ezeknek az adatoknak a relevanciája az európai populációra nem igazolt. Nem zárható ki továbbá az anyát és gyermeket érintő hepatotoxicitás veszélye, ha a Viramune-t egyszeri dózisban a HIV-1 fertőzés vertikális transzmissziójának megelőzésére alkalmazzák.

Gyermekek és serdülők

A 48 hétig tartó dél-afrikai BI 1100. 1368 vizsgálat eredményei szerint a 4 ill. 7 mg/kg és 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin jól tolerálható és hatékony antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekekben. Mindkét dóziscsoportban a CD4⁺ sejtek százalékos aránya jelentősen javult a 48. hétre. Hasonlóképp, mindkét adagolási séma mellett jelentősen csökkent a vírusterhelés. A 48-hetes vizsgálat során semmilyen váratlan gyógyszer-biztonságossági esetet nem tapasztaltak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viramune tableta és belsőleges szuszpenzió biohasznosulása hasonló, ezért 200 mg-os dózisszintig ezek a készítmények helyettesíthetők egymással.

Felszívódás: Egészséges önkénteseken és HIV-1-fertőzött felnőtt korú betegeken végzett kísérletek tapasztalatai alapján a szájon át adott nevirapin jól (>90%) felszívódik a tápcsatornából. 12 egészséges önkéntesen végzett vizsgálat alapján, egy 50 mg-os tableta egyszeri adagjának abszolút biohasznosíthatósága 93±9%, egy oldaté 91±8% (átlag ± SD). A 2±0,4 µg/ml-es (7,5 µM) plazma csúcskoncentráció az egyszeri, 200 mg-os dózis bevétele után 4 órával alakul ki. Ismételt adagolás esetén úgy tűnik, hogy a nevirapin plazma csúcskoncentrációja a 200-400 mg/nap dózistartományban lineárisan emelkedik. Irodalmi adatok szerint 20 HIV-fertőzött 2x200 mg nevirapint szedő betegnél az egyensúlyi állapot C_{max} 5,74 µg/ml (5,00-7,44) és C_{min} 3,73 (3,20-5,08) és az AUC 109,0 h·µg/ml (96,0-143,5) értékeknél alakul ki. Más publikációk is ezt erősítették meg. A hosszú-távú vizsgálatok azokon a betegeken bizonyultak hatékonyak, ahol a nevirapin minimális szintje meghaladta a 3,5 µg/ml-t.

Eloszlás: A nevirapin lipofil természetű molekula, amely fiziológiás pH-n főleg nem-ionizált formában van jelen. Egészséges önkéntesekben, intravénás adagolást követően a nevirapin megoszlási térfogata (V_{dss}) 1,21±0,09 l/kg volt, – vagyis minden bizonnyal jól eloszlik az emberi szervezetben. A nevirapin könnyen átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az 1-10 µg/ml-es vérszint-tartományban a felszívódott nevirapin-mennyiség mintegy 60%-a kötődik plazmafehérjékhez. Emberben a liquor cerebrospinalis nevirapinszintje a plazmaszint 45(±5)%-a; ez a különbség nagyjából a fehérjéhez nem kötött, szabad frakciónak felel meg.

Biotranszformáció és elimináció: *In vivo* humán vizsgálatok és emberi májból izolált microsomákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin nagymértékben metabolizálódik a citokróm P450 enzimrendszerben, ahol oxidációs folyamatok során több hidroxilezett metabolit keletkezik. Az emberi hepatocyták microsomáin elvégzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin oxidatív metabolizmusát elsősorban a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A izoenzimek végzik – bár más izoenzimeknek lehet másodlagos szerepe. Az egyik, 8 egészséges férfi önkéntesen elvégzett egyensúlyi/eliminációs vizsgálat során 2x200 mg/nap dózisban adagolták a nevirapint a steady-state viszonyok kialakulásáig. Majd ezután 50 mg ¹⁴C-izotóppal jelzett nevirapint adtak egyszeri alkalommal, melynek kb. 91,4±10,5%-át sikerült visszanyerni, mégpedig 81,3±11,1%-át a vizeletből, 10,1±1,5%-át pedig a székletből. Ily módon megállapították, hogy a nevirapin elsősorban a vizelettel ürül ki a szervezetből. A vizeletben kimutatható radioaktivitás 80%-át a hidroxilezett metabolitok glükuronid-konjugátumai

adják. Mindezek alapján tehát a nevirapin emberben a citokróm P450 enzimrendszerben metabolizálódik és a metabolitok glükuronid-konjugáció után elsősorban a vizelettel eliminálódnak. A radioaktív izotóppal jelzett nevirapin csupán csekély hányada (<5%-a – az alkalmazott dózis kevesebb, mint 3%-a) ürült változatlan formában a vizelettel; ennek megfelelően a renális kiválasztásnak csekély a szerepe a natív vegyület eliminációjában.

A nevirapin enziminduktorként serkenti a máj citokróm P450 enzimrendszerének aktivitását. Az önindukció farmakokinetikájának jellemzője, hogy a napi egyszeri adaggal elkezdett és 2-4 héten keresztül napi 200-400 mg-os dózissal folytatott kezelés során 1,5-2-szeresére nő a szájon át adott nevirapin látszólagos clearance-e. 200-400 mg/nap-os adagok ismételt adagolása során, az autoindukció következtében a nevirapin terminális felezési ideje 45 órától (egyszeri adag) 25-30 órára csökken.

Károsodott veseműködés: A nevirapin egyszeri adagjának farmakokinetikai jellemzőit vizsgálták 23 enyhe ($50 \leq CL_{cr} < 80$ ml/perc), közepesen súlyos ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/perc), valamint súlyos ($CL_{cr} < 30$ ml/perc) veseműködési zavarban, veseelégtelenségben, illetve végstádiumú (dialízisre szoruló) vesebetegségben szenvedő betegen, továbbá 8, ép veseműködésű $CL_{cr} > 80$ ml/perc) betegen. A veseelégtelenség súlyossága (enyhe-közepesen súlyos-súlyos) nem befolyásolta számottevően a nevirapin farmakokinetikáját. Végstádiumú veseelégtelenség miatt dialízisben részesülő betegekben azonban egy hét alatt 43,5%-kal csökkent az AUC-értéke (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület nagysága). Ezen kívül, a plazmában felhalmozódtak a nevirapin hidroximetabolitjai. Az adatok alapján tehát ajánlatos a nevirapin-kezelést minden egyes dialízis után egy 200 mg-os adaggal kiegészíteni, amivel ellensúlyozható a dialízis nevirapin-clearance-t befolyásoló hatása. 20 ml/perc kreatinin clearance felett azonban nem szükséges módosítani a nevirapin adagolását.

Károsodott májműködés: 46 májfibroszis betegen végeztek összehasonlító vizsgálatot, egyensúlyi állapotban:

17 enyhe fokú (Ishak-féle pontszám: 1-2)

20 közepesen súlyos (Ishak-féle pontszám: 3-4)

9 súlyos májfibroszisban szenvedett (Ishak-féle pontszám 5-6, 8 beteg Child-Pugh A stádiumú volt – azaz enyhe cirrhosisban szenvedett, egy beteg esetében nem volt alkalmazható a Child-Pugh-féle besorolás).

A vizsgált betegek a farmakokinetikai mintavétel időpontja előtt legalább 6 héten keresztül részesültek antiretrovirális kezelésben 2×200 mg Viramunnaal, a kezelés medián időtartama 3,4 év volt. Ebben a vizsgálatban az ismételt adagolás után nem változtak a nevirapin és az 5 oxidatív metabolit farmakokinetikai jellemzői.

Mindazonáltal a májfibroszis betegeknél kb. 15%-ában a nevirapin minimális plazmaszintje 9000 ng/ml felett (vagyis a szokásos minimális koncentráció kétszerese) volt. A károsodott májműködésű betegeken gondosan figyelni kell a gyógyszer-toxicitás jeleit.

Egy, a nevirapin 200 mg-os egyszeri adagjával HIV-negatív, enyhe-, közepesen súlyos (Child-Pugh A stádium: 6 beteg; Child-Pugh B stádium: 4 beteg) májkárosodásban szenvedő betegeken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során a nevirapin AUC jelentős mértékű növekedését figyelték meg az egyik, Child-Pugh B stádiumú, ascitissel is járó májkárosodásban szenvedő betegnél. Ez arra utal, hogy a májműködés romlása és az ascites a nevirapin szisztémás keringésben történő felhalmozódásának kockázatával járhat. Tekintve, hogy ismételt adagolás esetén a nevirapin indukálja saját metabolizmusát, ez az egyszeri adaggal végzett vizsgálat nem feltétlenül tükrözi híven a májkárosodásnak a nevirapin farmakokinetikájára ismételt adagok alkalmazásakor gyakorolt hatását (lásd 4.4 pont).

Nem és idők

A nemzetközi 2NN vizsgálat során, 1077 betegen elvégzett populációs farmakokinetikai részvizsgálat résztvevői között 391 nő volt. A nevirapin clearance-e nőbetegekben 13,8%-kal alacsonyabb volt a férfiakon mértnél. Ez a különbség klinikai szempontból nem jelentős. Tekintve, hogy a nevirapin

clearance-ét nem befolyásolta sem a testtömeg, sem a testtömeg index (BMI), a nem hatása aligha magyarázható az eltérő testnagysággal. Úgy tűnik, hogy a nevirapin farmakokinetikai jellemzői nem függenek a HIV-1-fertőzött betegek életkorától vagy rasszbeli/faji hovatartozásától sem (a klinikai vizsgálatok során 19-68 éves, afro-amerikai, latin, valamint kaukázusi betegeken tanulmányozták a nevirapin hatásait). A nevirapin 65 évesnél idősebb korcsoportra kifejtett hatásait nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A nevirapin farmakokinetikájára vonatkozó adatok két fő forrásból származnak. Az egyik, egy 48 hétig tartó dél-afrikai vizsgálat (BI 1100.1368), melyben 123 HIV-1 pozitív, antiretrovirális szerrel sohasem kezelt gyermeket vizsgáltak, koruk 3 hónap és 16 év között volt. A másik pedig öt gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] protokolljai alapján 495, 14 nap és 19 év közötti életkorú beteg adatait elemezte.

Az intenzív mintavételezési csoportban 33 (0,77 – 13,7 éves) beteg farmakokinetikai adatainak elemzése azt mutatta, hogy a nevirapin clearance-e az életkor előrehaladtával nő, mely arányos a testfelület növekedésével. A naponta kétszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin-kezelés hatására (melyet megelőzött egy kéthetes, naponta egyszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott kezelés) a nevirapin koncentrációinak átlaga, illetve geometriai átlaga 4-6 µg/ml volt (amint az a felnőtt adatok szerint célul lett kitűzve). Mindezek mellett a minimális nevirapin koncentrációk összehasonlíthatók voltak a két módszer között.

A gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] 245-ös, 356-os, 366-os, 377-es, illetve 403-as protokolljainak egyesített elemzése szerint a vizsgálatba 17, három hónaposnál fiatalabb korú gyermeket soroltak be. A plazma nevirapin szintje abban a tartományban volt, mint a felnőttekben, illetve a vizsgálat többi gyermekénél, azonban a betegek közötti variabilitás sokkal kifejezettebb volt, különösen két hónapos korban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban a klinikai vizsgálatban megfigyelteken kívül különleges kockázat nem várható. Karcinogenitási vizsgálatok során a nevirapin egérben és patkányban májdaganatok kialakulását idézte elő. Ez a hatás minden bizonnyal a nevirapin erőteljes májenzim induktor hatásával függ össze és nem genotoxikus hatásra utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Karbomer
metil-parahidroxibenzoát (E218)
propil-parahidroxibenzoát (E216)
szorbit
szacharóz
poliszorbát 80
nátrium-hidroxid (pH beállításához)
tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után 6 hónapig használható fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér színű, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) palack, két részből álló gyermekbiztonsági zárókupakkal (a külső héj fehér színű polietilén; a belső polipropilén); polietilén béléssel. A palack 240 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Alkalmazási útmutató:

A Viramune belsőleges szuszpenziót alkalmazás előtt enyhén fel kell rázni. A készítmény szükséges mennyiségét egy adagolófecskendő felhasználásával kell kimérni. A Viramune belsőleges szuszpenziót a felbontást követő 6 hónapon belül fel kell használni.

Megsemmisítés:

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. február 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 400 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg nevirapin retard tablettánként (vízmentes formában).

Ismert hatású segédanyag

400 mg laktóz(-monohidrát formájában) retard tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

Sárga, ovális, mindkét oldalán domború retard tabletta. A retard tabletta körülbelül 9,3 x 19,1 mm átmérőjű, egyik oldalán V04 mélynyomással, a másik oldalán a cég logójával. A retard tabletta nem felezhető.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Viramune más antiretrovirális szerekkel kombinálva, HIV-1 vírussal fertőzött felnőttek, serdülők és 3 éves és idősebb, a tablettát lenyelni képes gyermekek számára javallott (lásd 4.2 pont).

A retard tabletta nem alkalmazható a 14 napos bevezető periódusban azoknál a betegeknél, akik most kezdenek el nevirapint szedni. Ilyen esetekben a nevirapin más gyógyszerformáit (azonnali hatóanyag-leadású tablettát vagy belsőleges oldatot) kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A Viramune-nal kapcsolatos legtöbb tapasztalatot nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k) és Viramune kombinált alkalmazása során szerezték. A Viramune-kezelés befejezését követő terápiát a klinikai tapasztalatokra és rezisztencia vizsgálatokra alapozva kell megválasztani. (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Viramune-t kizárólag HIV-fertőzés kezelésében jártas, gyakorlott szakember alkalmazhatja.

Adagolás

Felnőttek

A Viramune javasolt dózisa a nevirapin-kezelést elkezdő betegeknél egy 200 mg-os azonnali hatóanyag-leadású tabletta naponta egyszer az első 14 napon (erre a bevezető fázisra azért van szükség, mert azt találták, hogy csökkenti a bőrkiütés kockázatát), majd ezt követően egy 400 mg-os retard tabletta naponta egyszer, legalább két további antiretrovirális szerrel kombinációban.

A Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát naponta kétszer szedő betegek kezelési sémája: A Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát naponta kétszer, más antiretrovirális szerekkel kombinációban szedő betegeket a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett bevezető periódusa nélkül át lehet állítani a más antiretrovirális szerekkel kombinációban adott napi egyszeri Viramune 400 mg retard tablettára.

A Viramune-t legalább két további antiretrovirális szerrel kombinációban kell alkalmazni. Az egyidejű alkalmazásra vonatkozóan a gyártó által javasolt adagolást kell követni.

Ha a beteg elfelejtett bevenni egy adagot és ezt még az előírt bevétel időpontjától számított 12 órán belül veszi észre, akkor a kimaradt adagot pótolni kell, amilyen hamar lehetséges. Ha azonban a kihagyott adag előírt bevételének időpontja óta már több mint 12 óra telt el, az adagot ki kell hagyni, és csak a következő adagot kell a szokásos időpontban bevenni.

Gyermekek és serdülők

3 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők:

A gyermekgyógyászati adagolásra vonatkozó javaslatok szerint a Viramune 400 mg retard tabletta gyermekeknek is adható a felnőtteknek javasolt adagolásban alkalmazva akkor, ha a gyermek:

- ≥ 8 éves és a testtömege legalább 43,8 kg
- 8 évesnél fiatalabb, és a testtömege legalább 25 kg
- a testfelszíne legalább 1,17 négyzetméter a Mosteller képlet szerint.

3 évesnél fiatalabb gyermekek:

A Viramune retard tabletta biztonságosságát és hatékonyságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

3 évesnél fiatalabb betegek, illetve minden korcsoportú, testtömegű és testfelületű (BSA) beteg részére azonnali hatóanyag-leadású belsőleges oldat áll rendelkezésre (kérjük, olvassa el a vonatkozó alkalmazási előírást).

Az adagolás szempontjai

A teljes napi dózis a kezelés során soha, egyetlen betegnél sem haladhatja meg a 400 mg-ot. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Viramune-t az előírások szerint, minden nap kell szedniük.

Ha a 14 napos bevezető kezelés időszakában bőrkiütés alakul ki, a bőrelváltozások megszűnéséig nem szabad elkezdeni a Viramune retard tabletta alkalmazását. Az izolált bőrkiütés állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.4 pont). A naponta egyszeri Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával történő bevezető adagolást nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aluldozózás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni.

Azok a betegek, akik a nevirapin-kezelést 7 napnál tovább szüneteltetik, a terápiát a javasolt 2 hetes bevezető kezeléssel, az azonnali hatóanyag-leadású Viramune-nal kezdjék újra.

Előfordulhatnak a Viramune-kezelés felfüggesztését indokló toxikus hatások (lásd 4.4 pont)

Idősek

A nevirapint 65 évnél idősebb betegek esetén célzottan még nem vizsgálták.

Károsodott veseműködés

Károsodott veseműködésű, dialízisre szoruló felnőtt betegeknek ajánlatos további 200 mg azonnali hatóanyag-leadású nevirapint adni minden egyes dialízis kezelés után. Azon betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 20 ml/perc, nem szükséges módosítani az adagot (lásd 5.2 pont). Károsodott veseműködésű, dializált gyermekeknél minden dialízis után kiegészítő, a Viramune belsőleges oldatból vagy azonnali hatóanyag-leadású tablettából ajánlott napi dózis 50%-ának megfelelő, kiegészítő Viramune dózis adása javasolt, ami segít ellensúlyozni a dialízis nevirapin-clearance-re kifejtett hatásait. A Viramune retard tablettát károsodott veseműködésű betegeknek nem vizsgálták ezért ebben az esetben a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kell alkalmazni.

Károsodott májműködés

A nevirapin nem alkalmazható súlyos (Child–Pugh-féle C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani az adagot (lásd 4.4 és 5.2 pont). A Viramune retard tablettát károsodott májműködésű betegeknél nem vizsgálták ezért ebben az esetben a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kell alkalmazni.

Az alkalmazás módja

A retard tablettákat folyadékkal kell bevenni, és nem szabad összetörni vagy szétrágni. A Viramune bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terápia újratekzdése azoknál a betegeknél, akiknél a nevirapin-kezelés következtében kialakuló súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel társuló bőrkiütés vagy túlérzékenységi reakció, továbbá klinikai tüneteket okozó hepatitis miatt kellett végleg megszakítani a kezelést.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknél, vagy akiknek a GOT- vagy GPT-értékük a kezelést megelőzően meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét mindaddig, amíg a GOT/GPT alapértékük a normálérték felső határának ötszöröse alatt állandósul.

A kezelés újratekzdése azoknál a betegeknél, akiknek előzőleg a normálérték felső határát több mint ötszörösen meghaladó GOT- vagy GPT-értékük volt, illetve akiknél a nevirapin-kezelés újratekzdése után röviddel ismét májműködési zavarok jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Orbánfü (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövény-készítményekkel nem adható együtt, ennek hatóanyaga ugyanis csökkentheti a nevirapin plazmaszintjét és klinikai hatékonyságát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Viramune-t kizárólag kombinációban, legalább két másik antiretrovirális szerrel együtt kell alkalmazni (lásd 5.1 pont). A Viramune-t nem szabad önmagában alkalmazni, mivel kimutatták, hogy bármely antiretrovirális szer monoterápiában történő alkalmazása vírusrezisztencia kialakulásához vezethet.

A nevirapin-kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során gondosan figyelemmel kell kísérni a betegek állapotát, hogy a súlyos-életveszélyes bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma [SJS] és toxikus epidermális necrolysis [TEN]), valamint a súlyos hepatitis/májelégtelenség esetleges jelentkezését észrevegyék. A súlyos májműködési rendellenességek és bőrreakciók kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. A májkárosodás veszélye ezt követően is fennáll, ezért továbbra is szükséges a gyakori ellenőrzés. A nevirapin-kezelés elkezdésekor a női nem és a magas (felnőtt nőknél 250/mm³-nél és felnőtt férfiaknál 400/mm³-nél nagyobb) CD4-sejtszám nagyobb kockázatot jelent a hepaticus mellékhatások tekintetében, ha a betegek kimutatható – legalább 50 kópia/ml koncentrációjú - plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek a nevirapin-kezelés elkezdésekor. Mivel kontrollós és nem kontrollós klinikai vizsgálatokban főként az 50 kópia/ml vagy a magasabb plazma HIV-1 vírusterhelésű betegeknél súlyos és életveszélyes hepatotoxicitás kialakulását figyelték meg, a nevirapin adása nem kezdhető el azoknál a felnőtt nőknél, akiknek a CD4-sejtszáma 250 sejt/mm³-nél, illetve azoknál a felnőtt férfiaknál, akiknek a CD4-sejtszáma 400 sejt/mm³-nél nagyobb és kimutatható plazma HIV-1-RNS-sel rendelkeznek, hacsak a kezelés várható előnyei felül nem múlják a kockázatokat.

Egyes esetekben a kezelés abbahagyása ellenére progrediált a májkárosodás. Hepatitis okozta panaszok és tünetek, súlyos bőr-, ill. túlérzékenységi reakció jelentkezésekor abba kell hagyni a nevirapin szedését és haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. Súlyos máj, bőr vagy túlérzékenységi reakciók lezajlása után nem szabad újratekdeni a nevirapin-kezelést (lásd 4.3 pont).

Ezen kívül, szigorúan be kell tartani a gyógyszer adagolására vonatkozó előírásokat – ez különösen a 14-napos bevezető kezelés ideje alatt elengedhetetlen (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók

A nevirapinnal kezelt betegek esetében – rendszerint a kezelés első 6 hetében – súlyos, életveszélyes, olykor halálos kimenetelű bőrreakciókat észleltek. Többek között Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális necrolysisról, továbbá bőrkiütéssel, valamint szisztémás és viscerális tünetekkel járó túlérzékenységi reakciók kialakulásáról számoltak be. A kezelés első 18 hetében rendkívül gondosan kell figyelemmel kísérni a betegek állapotát. Izolált bőrkiütés megjelenése után különösen szoros ellenőrzés szükséges. Súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnnyálkahártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális necrolysis) esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin adását. Bőrkiütéssel és szisztémás tünetekkel, valamint zsigeri elváltozásokkal (pl. hepatitiszsel, eosinophiliával, granulocytopeniával és a veseműködés zavarával) járó túlérzékenységi reakció kialakulása esetén végleg abba kell hagyni a nevirapin-kezelést (lásd 4.4 pont).

A Viramune ajánlott adagját meghaladó dózisban szedve növekedhet a bőrreakciók (pl. Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális necrolysis) gyakorisága és súlyossága.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a Viramune alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/ vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

Megállapították, hogy a bevezető 14 napos azonnali hatóanyag-leadású-Viramune-kezeléssel egy időben alkalmazott 40 mg/nap dózisú prednizon nem csökkenti a nevirapin alkalmazása során jelentkező bőrkiütések előfordulási gyakoriságát – sőt a nevirapin-kezelés első 6 hetében inkább fokozza a bőrkiütések előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

Súlyos bőrreakció kialakulására hajlamosít többek között, ha a bevezető 14 napos kezelés ideje alatt nem a javasolt 200 mg kezdő dózisban adagolják a nevirapint, valamint, ha a beteg csak hosszú idővel a kezdeti tünetek jelentkezése után fordul orvoshoz. Nőknél a bőrkiütés előfordulásának esélye nagyobb, mint férfiaknál, függetlenül attól, hogy a kezelés tartalmaz vagy nem tartalmaz nevirapin terápiát.

Tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy a nevirapin legfőbb toxikus mellékhatása a bőrkiütés. Tanácsolni kell, hogy bármilyen bőrkiütés észlelésekor azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz – a bevezető tünetek jelentkezése után ezt semmiképpen se halogassák. A nevirapin okozta bőrkiütések többsége a kezelés első 6 hetében alakul ki, ezért ebben az időszakban különösen gondosan kell ellenőrizni a betegeknél a bőrkiütések megjelenését.

Arra is figyelmeztetni kell a betegeket, hogy az azonnali hatóanyag-leadású Viramune-nal végzett kétételes bevezető kezelés ideje alatt jelentkező bőrkiütés megszűnése előtt nem szabad elkezdni a Viramune retard tabletta szedését. Az azonnali hatóanyag-leadású Viramune napi egyszeri 200 mg alkalmazását nem szabad 28 napnál tovább folytatni, hanem az aludozírozás és a rezisztencia valószínű kockázata miatt alternatív kezelési módot kell keresni.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy súlyos bőrkiütés, illetve szisztémás tünetekkel (pl. láz, hólyagképződés, szájnnyálkahártya-elváltozások, conjunctivitis, arcödéma, izom- és ízületi fájdalmak, illetve általános, rossz közérzet) társuló bőrkiütés esetén hagyják abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljanak orvoshoz. Ezeknél a betegeknél nem szabad újratekdeni a nevirapin-kezelést.

Ha a betegnél nevirapin szedésével összefüggő bőrkiütés gyanúja merül fel, májfunkciós vizsgálatot kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mértékű májenzim emelkedés fordul elő (GOT vagy GPT meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét), végleg abba kell hagyni a nevirapin adását.

Szisztémás tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) illetve zsigeri elváltozásokkal (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, vesefunkciós zavarok) társuló bőrkiütéssel kísért túlérzékenységi reakció esetén végleg abba kell hagyni, és nem szabad újra kezdeni a nevirapin adását (lásd 4.3 pont).

Májműködést befolyásoló hatások

A nevirapinnal kezelt betegek esetében súlyos-életveszélyes hepatotoxicitást, esetenként halált okozó fulmináns hepatitist figyeltek meg. A kezelés első 18 hete kritikus, ezért szoros felügyeletet igényel. Májműködési zavarok kialakulásának veszélye a kezelés első 6 hetében a legnagyobb. Mindazonáltal a veszély ezt követően is fennáll, így gyakori ellenőrzés szükséges.

Rhabdomyolysis tüneteit észlelték a nevirapin alkalmazással összefüggő bőrtüneteket és/ vagy májproblémákat tapasztaló betegek esetében.

A májműködést károsító mellékhatások kockázata nagyobb általánosságban az antiretrovirális kezelés során, a nevirapint is tartalmazó kombinált kezeléseket is beleértve, ha a kezelés előtt a GOT- vagy GPT-értékek elérik vagy meghaladják a normálérték felső határának 2,5-szeresét és/vagy a beteg kórelőzményében korábban kialakult hepatitis B és/vagy C fertőzés is szerepel.

A nőket és a korábban nem kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magasabb CD4-sejtszámú betegeket fokozottan fenyegeti a hepaticus mellékhatások kockázata. A Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett klinikai vizsgálatok összesített retrospektív elemzése alapján a tünetekkel járó, gyakran bőrkiütéshez társuló hepaticus mellékhatások kockázata nők esetében háromszor nagyobb volt, mint férfiak esetében (5,8% vs. 2,2%). Ezen kívül, a nevirapin-kezelés elkezdésekor magas CD4-sejtszámú, korábban nem kezelt, mindkét nemű, a plazmában kimutatható HIV-1-RNS-sel rendelkező betegeknél is nagyobb volt a hepaticus események kockázata. Főként az 50 kópia/ml vagy magasabb plazma HIV-1 vírusterhelésű betegeknél, a 250 sejt/mm³-t meghaladó CD4-sejtszámú nőbetegek esetében 12-szer nagyobb volt a szimptomás hepaticus mellékhatások kockázata, mint a 250 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú nők csoportjában (11,0% vs. 0,9%). A férfiak esetében a plazmában kimutatható HIV-1-RNS és 400 sejt/mm³ CD4-sejtszám felett észleltek kockázatfokozódást a 400 sejt/mm³-nél alacsonyabb CD4-sejtszámú férfibetegekhez képest (6,3% vs. 1,2%). A toxicitás fokozott kockázatának CD4 számhoz kapcsolható küszöbértéke nem volt kimutatható azoknál a betegeknél, akiknél nem mérhető a plazma vírusterhelése (i.e. < 50 kópia/ml).

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy a nevirapin fő toxikus hatása a májműködési zavar, ami a kezelés első 18 hetében szoros ellenőrzést tesz szükségessé. Arra is figyelmeztetni kell őket, hogy hepatitisre utaló tünetek jelentkezésekor hagyják abba a nevirapin szedését, és haladéktalanul forduljanak orvoshoz – ekkor a szükséges kivizsgálásnak többek között a májfunkciós próbák elvégzését is tartalmaznia kell.

A májműködés monitorozása

A nevirapin-kezelés elkezdése előtt, illetve annak ideje alatt – megfelelő időközönként – klinikai laboratóriumi vizsgálatokat (többek között májfunkciós próbákat) kell végezni.

Olykor már a Viramune-kezelés első heteiben észlelték a májfunkciós értékek kórossá válását.

A májenzimek aktivitásának tünetmentes fokozódása nem feltétlenül tekintendő a Viramune-kezelés ellenjavallatának. A GGT-aktivitás tünetekkel nem járó fokozódása úgyszintén nem zárja ki a kezelés folytatását.

A kezelés első 2 hónapjában kéthetente, ezt követően a 3. hónapban, azután rendszeresen kell megismételni a májfunkciós próbákat. Hepatitis és/vagy túlérzékenységi reakció kialakulását jelző panaszok és tünetek észlelése esetén ezt soron kívül is el kell végezni.

Nem kell megváltoztatni azoknak a betegeknek az ellenőrzési rendjét, akiket a napi kétszeri Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettáról Viramune retard tablettára állítanak át.

A kezelés előtt vagy alatt a normálérték felső határát több mint 2,5-szeresen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek esetén a májműködést gyakrabban szükséges ellenőrizni a rendszeres klinikai vizitek alkalmával. Azon betegeknek, akiknek a kezelés előtti GOT- vagy GPT-értéke meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét, a nevirapint nem szabad adni addig, amíg a GOT/GPT alapértékük a normálérték felső határának ötszöröse alatt nem állandósul (lásd 4.3 pont).

A betegeknek és az orvosoknak figyelniük kell a hepatitis bevezető tüneteire és jeleire (étvágytalanság, émelygés, sárgaság, bilirubinuria, acholiás széklet, hepatomegalia vagy a máj nyomásérzékenysége). Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a felsorolt panaszok és tünetek észlelésekor azonnal forduljanak orvoshoz.

A normálérték felső határát több mint ötszörösen meghaladó GOT- vagy GPT-értékek észlelésekor azonnal le kell állítani a nevirapin adását. Ha ezt követően a GOT, GPT enzimek értéke normalizálódik és a betegnek nincs hepatitisre utaló tünete, bőrkiütése, szisztémás tünetei vagy egyéb, valamely szerv működészavarára utaló tünete – egyedi mérlegelés alapján – lehetséges a nevirapin-kezelés újrakezdése. Ebben az esetben a napi egyszeri Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát 14 napon keresztül kell a kezdő adagban adni, majd napi egyszer szedendő Viramune 400 mg retard tablettára kell váltani. A májműködést ezekben az esetekben még gyakrabban kell ellenőrizni. Amennyiben a májfunkciós zavarok újra visszatérnek, a nevirapin-terápiát végleg abba kell hagyni.

Panaszokat és klinikai tüneteket (étvágytalanság, émelygés, hányás, icterus) okozó hepatitis, VALAMINT kóros laboratóriumi értékek (mint például közepesen súlyos, vagy súlyos májkárosodásra utaló laboratóriumi eredmények (a GGT kivételével) észlelése esetén abba kell hagyni a nevirapin-terápiát. A Viramune adását nem szabad újból megkísérelni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a nevirapin okozta, klinikai tünetekkel járó hepatitis kialakulása miatt kellett félbeszakítani.

Májbetegségek

A Viramune biztonságosságát és hatásosságát jelentős májbetegségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C) ellenjavallt a Viramune alkalmazása (lásd 4.3 pont). Farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy, közepesen súlyos (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodás esetén a nevirapint körültekintően kell alkalmazni. Kombinált antiretrovirális

kezelésben részesülő, krónikus B- vagy C-hepatitiszes betegek esetében fokozott a májműködést károsító súlyos, illetve potenciálisan fatális mellékhatások kockázata. A hepatitis B- vagy C-vírus elleni szerek egyidejű alkalmazása esetén ezek alkalmazási előírását is át kell tanulmányozni.

Májbetegségben – beleértve az idült aktív hepatitist – szenvedő betegekben a szokványosnál gyakrabban lépnek fel májfunkciós zavarok a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért májműködésüket az általános gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodása esetén megfontolandó a kezelés felfüggesztése, vagy abbahagyása.

Egyéb figyelmeztetések

Expozíció utáni profilaxis: Nem HIV-fertőzött egyéneknél, az ismételt adagolású nevirapin post-expozíciós profilaxisban (PEP) – egy nem jóváhagyott indikációban – alkalmazva olyan súlyos hepatotoxicitást okozott, ami esetenként máj transzplantációt tett szükségessé. A PEP-pel foglalkozó speciális vizsgálatban a Viramune hatásait – különös tekintettel a kezelés időtartamára – nem tanulmányozták, ezért ez határozottan ellenzett.

A kombinációs nevirapin-kezelés nem gyógyítja meg a HIV-1-fertőzött betegeket; az előrehaladott HIV-1 fertőzést kísérő társbetegségek, beleértve az opportunista fertőzéseket is, továbbra is felléphetnek.

Más hormonális fogamzásgátló, mint a depo-medroxi-progeszteron acetát (DMPA-t), nem alkalmazható a Viramune-t szedő nőknél önálló fogamzásgátló módszerként, mivel a nevirapin csökkentheti ezeknek a gyógyszerekészítményeknek a plazmaszintjét. Ezért, valamint a HIV fertőzés átvitelének csökkentése érdekében a barrier-elvű módszerek alkalmazása (pl. óvszer használata) javasolt. Ezen kívül, ha a menopausát követően hormonkészítményt adnak egyidejűleg a nevirapin-kezelés ideje alatt, ellenőrizni kell a hormonterápia hatékonyságát.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, valamint vérlipid- és glükózzint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyított a terápia hatása, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs kellő bizonyíték arról, hogy az összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipidanyagcsere rendellenességeit klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatok során a Viramune-kezelés a HDL-koleszterinszint növekedésével, valamint összességében az összkoleszterin/HDL-koleszterin arány javulásával járt. Mindazonáltal célzott vizsgálatok hiányában ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Mindemellett a Viramunról nem mutatták ki, hogy a glükózanyagcsere-zavar okozója lenne.

Osteonecrosis: annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakció általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról is beszámoltak az immunreaktiváció kialakulásakor; bár a rohamok

megjelenési ideje a beszámolók alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek.

A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján nem javasolt a rifampicin és a nevirapin egyidejű alkalmazása. Nem javasolt továbbá a Viramune kombinációban történő alkalmazása a következő szerekkel: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (kobicisztáttal kombinálva), atazanavir (ritonavirrel kombinálva), fozamprenavir (amennyiben nem alacsony dózisú ritonavirrel egyidejűleg alkalmazzák) (lásd 4.5 pont).

A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisú zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.

Laktóz: A Viramune retard tablettá javasolt maximális napi adagja 400 mg laktózt tartalmaz. Ritkán előfordul, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Előfordult, hogy néhány beteg tablettára hasonlító maradványokat észlelt a székletében. Az ezidáig rendelkezésre álló adatok alapján nem mutatták ki, hogy ez befolyásolja a terápiás hatást.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A következő adatok a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá felhasználásával készültek, de várhatóan minden adagolási formára érvényesek.

A nevirapin a CYP3A és potenciálisan a CYP2B6 induktora, és a maximális enzimindukció a többadagos kezelés kezdetét követően 2-4 héttel jelentkezik.

A nevirapin együttadása esetén csökkenhet azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációja, amelyek ugyanezt a metabolikus utat használják. Gondosan kell monitorozni a P450 által metabolizált gyógyszerek terápiás hatásosságát, ha azokat nevirapinnal kombinációban alkalmazzák.

A nevirapin felszívódását az étkezés, antacidák vagy alkalikus pufferrel készülő gyógyszerek nem befolyásolják.

Az interakciós adatok többsége – ahol elérhető - geometriai átlagként 90%-os konfidencia intervallummal (90% CI) együtt van feltüntetve.

ND = nincs meghatározva, ↑ = nő, ↓ = csökken, ↔ = nincs hatás

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölsönhatás	Javaslatok egyidejű alkalmazás esetére
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
<i>NRTI-k</i>		
Didanozin 100-150 mg naponta kétszer	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C _{min} ND Didanozin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	A didanozin és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Emtricitabin	Az emtricitabin nem gátolja a human CYP450 enzimeket.	A Viramune és az emtricitabin dózismódosítás nélkül adható együtt.

Abakavir	A humán májmikroszómákban az abakavir nem gátolja citokróm P450 izoenzimeket.	A Viramune és az abakavir dózismódosítás nélkül adható együtt.
Lamivudin 150 mg naponta kétszer	A lamivudin clearance-e és megoszlási térfogata nem változik, ami arra utal, hogy a nevirapinnak nincs induktor hatása a lamivudin clearance-re.	A lamivudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Sztavudin: 30/40 mg naponta kétszer	Sztavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Sztavudin C _{min} ND Sztavudin C _{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: történeti kontrollal összehasonlítva a szintek változatlanok tűnnek.	A sztavudin és a Viramune dózismódosítása nélkül adható együtt.
Tenofovir 300 mg naponta	A tenofovir nem hat a nevirapin plazmaszintjeire. A nevirapin plazmaszintjei nem változtak meg a tenofovir egyidejű adása esetén.	A tenofovir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Zidovudin 100-200 mg naponta háromszor	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60 -0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} \downarrow 0,70 (0,49 – 1,04) Nevirapin: A zidovudin nem hat a farmakokinetikájára.	A zidovudin és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt. A granulocytopenia gyakran összefügg a zidovudinnal. Ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szednek, főként gyermekek esetében, ill. ha a beteg magasabb dózisú zidovudint szed, vagy csökkent a csontvelő-állománya, különösen, ha a HIV-betegsége előrehaladott, megnő a granulocytopenia kockázata. Ezeknél a betegeknél a haematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell.

<i>NNRTI-k</i>		
Efavirenz 600 mg naponta	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)	Az efavirenz és a Viramune együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont) az összeadó toxicitás miatt, és mert a hatékonyság tekintetében nem jelent előnyt egyik önmagában adott NRTI-hez képest sem (a 2NN vizsgálat eredményeivel kapcsolatban lásd a Viramune azonnali kioldódású gyógyszerformák alkalmazási előírásának 5.1 pontját).
Etravirin	Az etravirin és nevirapin együttadása esetén jelentősen csökkenhet az etravirin plazmakoncentrációja és az etravirin terápiás hatása elveszhet.	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	A kölcsönhatásokat nem vizsgálták	A Viramune és NNRTI együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont) (lásd 4.4 pont).
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg naponta 400/100 mg naponta	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</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 400/100 mg</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) (a 300/100 mg nevirapin nélküli adással összehasonlítva) 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)	Az atazanavir/ritonavir és a Viramune együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer	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)	A darunavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Fozamprenavir 1400 mg naponta kétszer	<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>	A Viramune nem adható együtt fozamprenavirral, csak ritonavir együttadása esetén (lásd 4.4 pont).
Fozamprenavir/ritonavir 700/100 mg naponta kétszer	<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>	A fozamprenavir/ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Lopinavir/ritonavir (kapszula) 400/100 mg naponta kétszer	<p><u>Felnőtt betegek:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Javasolt a lopinavir/ritonavir dózisének naponta kétszer 533/133 mg-ra (4 kapszulára) vagy 500/125 mg-ra (5 db 100/25 mg-os tablettára) történő emelése, étkezés közben, ha Viramune-nal kombinálják. A dózis módosítása nem szükséges, ha a Viramune-t lopinavirral kombinálják.
Lopinavir/ritonavir (orális oldat) 300/75 mg/m ² naponta kétszer	<p><u>Gyermekgyógyászati betegek:</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)</p>	Gyermekeknél mérlegelni kell a lopinavir/ritonavir dózisének naponta kétszer 300/75 mg/m ² -re történő emelését, étkezés közben bevéve, ha Viramune-nal kombinálják, különösen azoknál a betegeknél, akiknél csökkent lopinavir/ritonavir érzékenységre lehet számítani.
Ritonavir 600 mg naponta kétszer	<p>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)</p> <p>Nevirapin: A ritonavirral történő együttadás nem vezet klinikailag jelentős változásokhoz a nevirapin plazmaszintjeiben.</p>	A ritonavir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Szakvinavir/ritonavir	A ritonavirral megerősített szakvinavir lágyzselatin kapszuláról rendelkezésre álló korlátozott adatok nem utalnak klinikailag jelentős kölcsönhatásra a ritonavirral megerősített szakvinavir és a nevirapin között	A szakvinavir/ritonavir dózismódosítás nélkül adható együtt.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg naponta kétszer	Specifikus gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatot nem végeztek. Egy HIV fertőzötteken folyó vizsgálat IIa fázisából származó korlátozott adatok klinikailag nem szignifikáns, 20%-os TPV C _{min} csökkenést mutatnak.	A tipranavir és Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Bejutásgátlók		
Enfuvirtid	A metabolikus út következtében nem várható klinikailag szignifikáns farmakokinetokinetikai kölcsönhatás enfuvirtid és nevirapin között.	Az enfuvirtid és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Maravirok 300 mg egy dózisban	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) a történeti kontrollokkal összehasonlítva A nevirapin koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	A maravirok és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ kobicisztát	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát egy citokróm P450 3A gátló, ami jelentős mértékben gátolja a májenzimeket és egyéb metabolikus utakat is. Ebből következően az együttes alkalmazásuk megváltozott kobicisztát illetve Viramune plazmaszinteket eredményezne.	Az Viramune és a kobicisztáttal kombinált elvitegravir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Raltegravir 400 mg naponta kétszer	Klinikai adat nem áll rendelkezésre. A raltegravir metabolikus útjából következően kölcsönhatás nem várható.	A raltegravir és a Viramune dózismódosítás nélkül adható együtt.

Antibiotikumok		
Klaritromicin 500 mg naponta kétszer	<p>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)</p> <p>14-OH klaritromicin metabolit AUC ↑ 1,42 (1,16 –1,73) 14-OH klaritromicin metabolit C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) 14-OH klaritromicin metabolit C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.</p>	A klaritromicin expozíció jelentősen csökkent, a 14-OH metabolit expozíció nőtt. Mivel a klaritromicin aktív metabolitjának csökkent a <i>Mycobacterium avium-intracellularis komplex</i> elleni aktivitása, várható a patogének elleni általános aktivitás megváltozása. Így mérlegelni kell a klaritromicin kezelés alternatíváját, pl. azitromicin adását. A májműködés szoros monitorozása javasolt.
Rifabutin 150 vagy 300 mg naponta	<p>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)</p> <p>25-O-dezacetilrifabutin metabolit AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) 25-O-dezacetilrifabutin metabolit C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68).</p> <p>A nevirapin látszólagos clearance-nek klinikailag nem jelentős (9%-os) emelkedését jelentették történeti adatokkal összehasonlítva.</p>	Nem észleltek jelentős változást a rifabutin és a Viramune fő farmakokinetikai paramétereiben. A rifabutin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt. A betegek közötti nagy variabilitás miatt egyes betegeknél a rifabutin expozíció nagymértékben nőhet, és nagyobb lehet a rifabutin toxicitás veszélye. Ezért egyidejű adás esetén óvatosság szükséges.
Rifampicin 600 mg naponta	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND 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 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.</p>	A Viramune és a rifampicin együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az egyidejűleg tuberculosissal is fertőzött betegek kezelésénél a kezelőorvos a Viramune tartalmú kezelés részeként mérlegelheti rifabutin alkalmazását.
Gombaellenes szerek		
Flukonazol 200 mg naponta	<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 expozíció: ↑100% azokkal a történeti kontrollokkal összehasonlítva, ahol a nevirapin önmagában adták.</p>	A fokozott Viramune expozíció veszélye miatt óvatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket együtt adják, és a betegeket szorosan kell monitorozni.

Itrakonazol 200 mg naponta	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: nem volt szignifikáns eltérés a nevirapin farmakokinetikai paramétereiben.	Mérlegelni kell az itraconazol dózisének emelését, ha ezt a két szert egyidejűleg alkalmazzák.
Ketokonazol 400 mg naponta	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (↓0,42-0,73) Nevirapin: plazmaszintek: ↑ 1,15-1,28 a történeti kontrollokkal összehasonlítva.	A ketokonazol és a Vírámune nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
A KRÓNIKUS HEPATITIS B ÉS C KEZELÉSÉRE ADOTT ANTIVIRÁLIS SZEREK		
Adefovir	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és az adefovir között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg, és csökkent hatásosság nem várható. Az adefovir nem befolyásolta az emberi gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó gyakori CYP-izoenzimeket, és a vesén át választódik ki. Klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer interakció nem várható.	Az adefovir és Vírámune dózismódosítás nélkül adható együtt.
Entekavir	Az entekavir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek, illetve azokat nem indukálja vagy gátolja. Az entekavir metabolikus útja miatt klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani.	Az entekavir és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt
Interferonok (pegilált interferon alfa 2a és alfa 2b)	Az interferonok nem hatnak a CYP 3A4 vagy 2B6 enzimekre. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	Az interferonok és a Vírámune a dózis módosítása nélkül adható együtt.

Ribavirin	Az <i>in vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy gyenge antagonizmus áll fenn a nevirapin és a ribavirin között (lásd 5.1 pont), ezt a klinikai vizsgálatok eredményei nem erősítették meg és csökkent hatásosság nem várható. A ribavirin nem gátolja a citokróm P450 enzimeket, és a toxicitási vizsgálatok alapján a ribavirin nem indukálja a májenzimeket. Klinikai szempontból jelentős gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra nem kell számítani	A ribavirin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Telbivudin	A telbivudin nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek, és azt nem indukálja vagy gátolja. A telbivudin metabolikus útja alapján klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer-kölcsönhatás nem várható.	A telbivudin és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
ANTACIDUMOK		
Cimetidin	Cimetidin: a cimetidin farmakokinetikai paramétereire kifejtett jelentős hatást nem észleltek. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	A cimetidin és Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
ANTITROMBOTIKUMOK		
Warfarin	A nevirapin és az alvadásgátló warfarin közötti kölcsönhatás komplex, az alvadási idő nőhet és csökkenhet is, ha a két készítményt együtt adják.	Az antikoaguláns szintjének szoros monitorozása elengedhetetlen.
FOGAMZÁSGÁTLÓ		
Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA) 150 mg 3 havonta	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	A Viramune-nal történő együttadás nem változtatja meg a DMPA ovulációgátló hatását. A DMPA és a Viramune a dózis módosítása nélkül adható együtt.
Etinilösztadiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} § EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Az orális hormonális fogamzásgátló módszerek önmagukban nem alkalmazhatók

Noretindron (NET) 1,0 mg (egy dózisban)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	születésszabályozásra a Viramune-t szedő nőknél (lásd 4.4 pont). A DMPA-n kívül az (orális vagy egyéb alkalmazású) hormonális fogamzásgátlók megfelelő adagját VIRAMUNE Viramune-nal kombinációban a biztonságosság és a hatékonyság vonatkozásában nem állapították meg.
ANALGETIKUMOK/OPIÁTOK		
Metadon egyéni beteg adagolás	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	A fenntartó metadon kezelésben részesülő betegeknek a Viramune-kezelés kezdetét követően figyelni kell a megvonási tüneteket, és a metadon dózisát ez alapján kell beállítani.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	A nevirapin szérumszintje csökkenhet közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű használata esetén. Ez a gyógyszer-metabolizáló enzimek indukciója és/vagy az orbáncfűre kialakuló transzport fehérjék miatt alakul ki.	A közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények nem adhatók együtt a Viramune-nal (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szed orbáncfűvet, ellenőrizni kell a nevirapin és lehetőleg a vírus szinteket is, és le kell állítani az orbáncfű szedését. A nevirapin szintek az orbáncfű leállításakor emelkedhetnek. A Viramune dózisának módosítására lehet szükség. Ez az induktor hatás az orbáncfű szedésének leállítását követően még 2 hétig fennállhat.

Egyéb információk:

Nevirapin metabolitok: Emberi hepatocytá mikrooszómákon végzett vizsgálatok eredményei szerint a dapszon, a rifabutín, a rifampicin és a trimetoprim/szulfametoxazol kombináció nem befolyásolja, a ketokonazol és az eritromicin azonban szignifikáns mértékben gátolják a nevirapin hidroxilált metabolitjainak képződését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nők nem alkalmazhatják orális fogamzásgátlót a fogamzásgátlás egyetlen módjaként, mivel a nevirapin csökkenti ezekben a gyógyszerekben a plazmakoncentrációját (lásd 4.4 és 4.5 pontok).

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan, a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak malformációt okozó vagy a magzatra/újszülöttre nézve toxikus hatásra. Ez idáig egyéb más releváns epidemiológiai adatról sem

készült jelentés. Vemhes patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok során nem észleltek teratogén hatást (lásd 5.3. pont). Terhes nőknél nem végeztek elegendő, illetve megfelelően ellenőrzött vizsgálatot. A nevirapin terhes nőknek csak gondos mérlegeléssel adható (lásd 4.4 pont). Mivel a hepatotoxicitás azon nők esetén gyakoribb, akiknél a CD4-sejtek száma meghaladja a 250 sejt/mm³-t és kimutatható a HIV-1-RNS a plazmájukban (50 vagy több kópia/ml), ezért ezeket a tényezőket a terápiás döntések meghozatalakor figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont). Nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a korábban kezelt, a nevirapin-kezelés elkezdésekor kimutatható vírusterheléssel nem bír (kevesebb, mint 50 kópia/ml HIV-1 a plazmában) és 250 sejt/mm³ alatti CD4-sejtszámú nőknél észlelt toxicitási kockázat hiánya a terhes nőkre és érvényes-e. Minden, ezt a témát vizsgáló randomizált vizsgálatból kizárták a terhes nőket, és a terhes nők alulreprezentáltak voltak a kohorsz vizsgálatokban és a metaanalízisekben is.

Szoptatás

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok során patkányokon a fertilitás károsodását tapasztalták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a nevirapin-kezelés ideje alatt olyan mellékhatásokat észlelhetnek, mint a kimerültség. Emiatt gépjárművezetés vagy gépek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges. Ha a beteg kimerültséget észlel, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységektől, mint a gépjárművezetés és a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A Viramune retard tablettával végzett kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb mellékhatások a korábban nem kezelt („naiv”) betegeken (az azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett bevezető fázist is beleértve) a következők voltak a 1100.1486 számú (VERxVE) klinikai vizsgálatban: bőrkiütés, hányinger, májfunkciós vizsgálati eredmények kórossá válása, fejfájás, kimerültség, hepatitis, hasi fájdalom, hasmenés és láz. A korábban a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával vagy belsőleges oldat adása során észlelt mellékhatásokon kívül új mellékhatás a Viramune retard tablettával adása során nem jelentkezett.

Postmarketing vizsgálatok tapasztalatai szerint a nevirapine legsúlyosabb mellékhatásai a Stevens–Johnson-szindróma, a toxikus epidermális necrolysis, a súlyos hepatitis, illetve májelégtelenség, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyekre a bőrkiütés és szisztémás tünetek (láz, arthralgia, myalgia és lymphadenopathia), továbbá zsigeri károsodás (pl. hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, és veseműködési zavar) jellemző. A kezelés első 18 hete kritikus időszak; ez idő alatt gondos monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Viramune retard tablettával adásakor a következő, feltehetőleg a kezeléssel ok-okozati összefüggésben lévő mellékhatásokat regisztrálták. Az alább megadott gyakoriságok a 1100.1486 számú klinikai vizsgálatban-Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával (bevezető fázis, 1. táblázat) és a Viramune retard tablettával (randomizációs fázis/fenntartó fázis, 2. táblázat) kezelt csoportoknál tapasztalt mellékhatások nyers incidenciáinak gyakoriságain alapulnak, a vizsgálatban 1068 beteget kezelték Viramune-nal, tenofovir/entecavir háttérkezeléssel.

A gyakoriság meghatározása a következő kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

1. táblázat: Bevezető fázis Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori	granulocytopenia
Ritka	anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori	túlérzékenység (beleértve az anafilaxiás reakciót, angioödémát, urticariát), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, anafilaxiás reakció
-------------	--

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	fejfájás
---------	----------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	hasi fájdalom, hányinger, hasmenés
Nem gyakori	hányás

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori	sárgaság, fulmináns hepatitis (ami akár fatális is lehet)
Ritka	hepatitis (súlyos és életveszélyes hepatotoxicitást is beleértve) (0,09%)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori	bőrkiütés (6,7%)
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális necrolysis (ami fatális is lehet (0,2%), angioödéma, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori	arthralgia, myalgia
-------------	---------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori	kimerültség, láz
---------	------------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori	kóros májfunkciós értékek (emelkedett alanin-aminotranszferáz; emelkedett transzaminázok, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz; emelkedett gamma-glutamiltranszferáz; emelkedett májenzimek; hypertransaminasaemia), csökkent foszforszint a vérben, vérvyomásemelkedés
-------------	--

2. táblázat: Fenntartó fázis a Viramune retard tablettával

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori	anaemia, granulocytopenia
-------------	---------------------------

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori	túlérzékenység (beleértve az anafilaxiás reakciót, angioödémát, urticariát), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, anafilaxiás reakció
-------------	--

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	fejfájás
---------	----------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés
---------	--

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori	hepatitis (súlyos és életveszélyes hepatotoxicitást is beleértve) (1,6%)
Nem gyakori	sárgaság, fulmináns hepatitis (ami akár fatális is lehet)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori	bőrkiütés (5,7%)
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális necrolysis (ami fatális is lehet (0,6%), angioödéma, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori	arthralgia, myalgia
-------------	---------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori	kimerültség
Nem gyakori	láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori	kóros májfunkciós értékek (emelkedett alanin-aminotranszferáz; emelkedett transzaminázok, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz; emelkedett gamma-glutamiltranszferáz; emelkedett májenzimek; hypertransaminaemia), csökkent foszforszint a vérben, vérnyomásemelkedés
---------	--

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi mellékhatásokat nem a randomizált, kontrollos 1100.1486 számú klinikai vizsgálat során tapasztalták, hanem más, nevirapinnal végzett klinikai vagy posztmarketing vizsgálatokban. Mivel a 1100.1486 számú klinikai vizsgálat azonnali hatóanyag-leadású Viramune készítménnyel végzett bevezető periódusában nem figyeltek meg granulocytopeniát, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót, anafilaxiás reakciót, sárgaságot, fulmináns hepatitist (ami akár fatális kimenetelű is lehet), urticariát, a vér csökkent foszforszintjét és vérnyomás-emelkedést, ezek gyakoriságát a 1100.1486-os randomizált, kontrollos vizsgálatban a bevezető kezelésként azonnali hatóanyag-leadású nevirapint kapó betegek számából (n=1068) statisztikai számítással becsülték meg. Ugyanígy, mivel a randomizált, kontrollos 1100.1486 számú klinikai vizsgálat Viramune retard tablettával végzett fenntartó fázisában nem figyeltek meg anaemiát, granulocytopeniát, anafilaxiás reakciót, sárgaságot, Stevens–Johnson-szindrómát/toxikus epidermális necrolyst (ami fatális kimenetelű is lehet), angiooedemát, csökkent foszforszintet a vérben és vérnyomásemelkedést, ezek gyakoriságát a 1100.1486-os randomizált, kontrollos vizsgálatban a fenntartó kezelésként retard nevirapint kapó betegek számából (n=505) statisztikai számítással becsülték meg.

Metabolikus paraméterek

A testtömeg, valamint a vér lipid- és glükózsztint megnövekedhet az antiretroviális kezelés során (lásd 4.4 pont).

A nevirapin és más antiretrovirális szerekkel egyidejűleg végzett kezelés során a következő mellékhatások jelentkeztek: pancreatitis, perifériás neuropathia, valamint thrombocytopenia. Ezek a mellékhatások általában egyéb antiretrovirális szerekkel hozhatók összefüggésbe és akkor várhatóak, ha a nevirapint más szerekkel kombinációban alkalmazták. Valószínűtlen azonban, hogy ezek a mellékhatások a nevirapin-kezeléssel függenek össze. Szórványosan beszámoltak máj- és veseelégtelenséggel járó tünetcsoportok (hepatorenális szindróma) kialakulásáról.

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségekről (mint pl. a Basedow-Graves-kór és autoimmun hepatitis) is beszámoltak; bár a rohamok megjelenési ideje a beszámolóok alapján nagyon különböző és ezek az események több hónappal a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A nevirapin leggyakoribb, klinikai tüneteket okozó toxikus mellékhatása a bőrkiütés. Általában enyhe-közepes súlyosságú, maculopapulás erythemás bőrelváltozások jelennek meg a törzs, az arc és a végtagok bőrén; olykor viszketéssel vagy a nélkül. Túlérzékenységet (többek között anafilaxiás reakció, angioödéma és urticaria) jelentettek. A bőrkiütés önállóan vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció részjelenségeként, konstitucionális tünetekkel (láz, arthralgia, myalgia, lymphadenopathia) járó bőrkiütés kíséretében és zsigeri érintettséggel (hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, veseműködési zavarok) együtt alakul ki.

A nevirapinnal kezelt betegeken súlyos-életveszélyes bőrreakciók (többek között Stevens–Johnson-szindróma [SJS], illetve toxikus epidermális necrolysis [TEN]) kialakulását észlelték. Jelentettek fatális SJS-t, TEN szindrómát és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót is. A bőrkiütések túlnyomó része a kezelés elkezdését követő 6-hetes időszakban alakult ki, ritkán kórházi kezelést, sőt egy beteg esetében műtéti beavatkozást igényelt (lásd 4.4 pont).

A 1100.1486 (VERxVE) vizsgálatban a korábban antiretrovirális szert nem kapott betegek naponta egyszer kaptak a Viramune 200 mg-os azonnali hatóanyag-leadású tablettával bevezető dózist 14 napon át (n=1068), majd véletlen besorolás alapján vagy 200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kaptak naponta kétszer, vagy Viramune 400 mg retard tablettát naponta egyszer. Háttér kezelésként minden beteg tenofovir+emtricitabint kapott. A biztonságossági adatokat az összes beteg kontroll vizsgálati adataiból gyűjtötték addig az időpontig, amíg az utolsó beteg is teljesítette a vizsgálat 144. hetét. Mindez magában foglalja a 144. hetet követő nyílt szakasz betegvizit biztonságossági adatait is (amibe a 144-hetes vakosított fázist teljesítő betegek bármely kezelési csoportból bekerülhettek). A nevirapin-kezeléssel összefüggő súlyos vagy életveszélyes bőrkiütés a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá adásával végzett bevezető fázis alatt a betegek 1,1%-nál észlelték. Súlyos bőrkiütés a randomizált fázisban a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá esetén a betegek 1,4%-nál, a Viramune retard tablettá esetén a betegek 0,2%-nál jelentkezett. Viramunnal összefüggésbe hozott életet veszélyeztető (4-es fokozatú) bőrkiütéses esetet nem jelentettek ezen vizsgálat randomizált fázisában. A vizsgálat során hat esetben Stevens-Johnson szindróma fordult elő, egy kivételével mindegyik a nevirapin-kezelés első 30 napjában jelentkezett.

A 1100.1526 (TRANxITION) vizsgálatban a Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát legalább 18 héten át, naponta kétszer kapó betegek véletlen besorolás alapján vagy naponta egyszer kaptak Viramune 400 mg retard tablettát (n=295), vagy tovább kapták a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát (n=148). Ebben a vizsgálatban 3. vagy 4. fokú bőrkiütést egyik kezelési csoportban sem figyeltek meg.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

A laboratóriumi értékek eltérésekor a leggyakrabban előforduló rendellenesség a májfunkciós próbák eredményének kórossá válása: GOT, GPT, GGT, az összbilirubinszint emelkedése és az alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódása volt megfigyelhető. Leggyakrabban tünetmentes GGT-aktivitás fokozódás fordul elő. Icterus kialakulásáról is beszámoltak. Nevirapinnal kezelt betegek esetében hepatitisről (súlyos-életveszélyes hepatotoxicitásról, esetenként halált okozó fulmináns hepatitisről) is beszámoltak. A súlyos májműködési zavar fokozott kockázatát leginkább az jelezte előre, ha már a kezelés kezdetekor kórosak voltak a májfunkciós értékek. A kezelés első 18 hete kritikus időszak, melynek során a májműködés gondos monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont).

A 1100.1486 (VERxVE) vizsgálatban a korábban kezelést nem kapott betegek naponta egyszer kaptak a Viramune 200 mg-os azonnali hatóanyag-leadású tablettával bevezető dózist 14 napon át (n=1068), majd véletlen besorolás alapján vagy 200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kaptak

naponta kétszer, vagy Viramune 400 mg retard tablettát naponta egyszer. Háttér kezelésként minden beteg tenofovir+emtricitabint kapott. A nőbetegeket 250 sejt/mm³ CD4 szám alatt és a férfibetegeket 400 sejt/mm³ alatt vonták be. A májat érintő potenciális tünetekre vonatkozó adatokat prospektív módon gyűjtötték ebben a vizsgálatban. A biztonságossági adatokat az összes beteg kontrollvizsgálati adataiból gyűjtötték addig az időpontig, amíg az utolsó beteg is teljesítette a vizsgálat 144. vizsgálati hetét. A tüneteket okozó, májat érintő események incidenciája a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett bevezető fázisban 0,5% volt. A bevezető fázist követően a tünetet okozó hepatikus események incidenciája a Viramune azonnali hatóanyag-leadású csoportban 2,4%, a Viramune retard csoportban 1,6% volt. Összességében hasonló volt a szimptomás hepatikus események incidenciája a VERxVE vizsgálatba bevont nők és férfiak között.

A 1100.1526 (TRANxITION) vizsgálatban egyik kezelési csoportban sem figyeltek meg 3. vagy 4. fokú hepatikus eseményt.

Gyermekek és serdülők

Többségében ZDV-vel (zidovudinnal) és/vagy ddI-vel (didanozinnal) kombinált kezelésben részesülő 361 gyermeknél Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával és belsőleges oldattal végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a nevirapin-kezeléssel összefüggésbe hozható leggyakoribb nemkívánatos események megegyeztek a felnőtteknél észleltekkel. A granulocytopenia azonban gyermekeknél sokkal gyakrabban fordult elő. Egy nyílt klinikai vizsgálat (ACTG 180) szerint 37-ből 5 esetben (a betegek 13,5%-nál) találtak összefüggést a granulocytopenia és a gyógyszer között. Az ACTG 245 dupla vak, placebokontrollos vizsgálatban a súlyos, gyógyszerrel összefüggő granulocytopenia gyakorisága 5/305 (1,6%) volt. Szórványos esetekben észleltek Stevens–Johnson-szindrómát, illetve e kórkép és a toxikus epidermális necrolysis közötti átmenetnek megfelelő állapotot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

A nevirapin túladozás antidotuma nem ismert. Ezidáig a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával 800-6000 mg/nap dózistartományban, legfeljebb 15 napig tartó túladozásról számoltak be. A betegeknél ödéma, erythema nodosum, fáradság, láz, fejfájás, álmatlanság, émelygés, tüdőbeszűródés, bőrkiütés, szédülés, hányás, a transzamináz értékek növekedése valamint testtömeg csökkenés lépett fel. A felsorolt elváltozások mindegyike spontán megszűnt a nevirapin adásának abbahagyása után.

Gyermekek és serdülők

Egy esetben jelentettek masszív túladozást egy újszülöttnél. A beadott dózis 40-szerese volt a javasolt 2 mg/kg/nap dózisnak. Enyhe izolált neutropéniát és hyperlactataemiát figyeltek meg, ami egy héten belül, klinikai következmények nélkül spontán rendeződött. Egy évvel később a gyermek fejlődése normális volt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: systemás vírusellenes szerek, non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok; ATC kód: J05AG01.

Hatásmechanizmus

A nevirapin a HIV-1 vírus nem nukleozid reverz transzkripció gátlója (NNRTI). A nevirapin a HIV-1 reverz-transzkriptáz nem kompetitív gátlója, azonban nem rendelkezik biológiailag jelentős gátló hatással a HIV-2 reverz-transzkriptázra vagy az eukaryota DNS-polimerázok α , β , γ vagy δ változataira.

In vitro antivirális aktivitás

A nevirapin medián EC₅₀-értéke (50%-os inhibitoros koncentráció) 63 nM volt A, B, C, D, F, G és H kládokból származó M-csoportú HIV-1-izolátumok és humán embrionális vese 293 sejteken replikálódó keringő rekombináns formák (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG, és CRF12_BF esetében. Egy vizsgálatban, amely 2923, túlnyomórészt B-altípusú HIV-1 klinikai izolátumot tartalmazott, az átlagos EC₅₀-érték 90 nM volt. Hasonló EC₅₀-értéket kaptak, ha a nevirapin antivirális aktivitását perifériás vér mononukleáris sejteiben, monocitából származó makrofágokon vagy limfoblaszt sejtvonalakon mérték. A nevirapin nem mutatott antivirális aktivitást az O-csoportú HIV-1 és HIV-2 izolátumokkal szemben.

A nevirapin efavirenzzel kombinációban erős antagonist anti-HIV-1 aktivitást mutatott *in vitro* (lásd 4.5 pont), és a hatás antagonizmus szempontjából additív volt a proteáz inhibitor ritonavirral vagy a fúziós inhibitor enfuvirtiddel. A nevirapin additív szinergista anti-HIV-1 hatást mutatott a proteáz inhibitor amprenavirral, atazanavirral, indinavirral, lopinavirral, szakvinavirral és tipranavirral, valamint az NRTI abacavirral, didanozinnal, emtricitabinnal, lamivudinnal, sztavudinnal, tenofovirral és zidovudinnal kombinálva. A nevirapin anti-HIV-1 aktivitását *in vitro* az anti-HBV adefovir és az anti-HCV ribavirin antagonizálta.

Rezisztencia

Nevirapinra (a szokványosnál 100-250-szer) kevésbé érzékeny vírusok jelennek meg a HIV-1-izolátumok sejt kultúráiban. A genotípus elemzés a HIV-1 RT gén Y181A és/vagy V106A részeinek a vírustörzstől és az alkalmazott sejtvonaltól függő mutációit mutatta ki. A sejt kultúrában a nevirapin-rezisztencia kialakulásáig eltelt idő nem változott, ha a nevirapint számos más NNRTI-szerrel kombinációban alkalmazták.

A korábban antiretrovirális szerrel nem kezelt, 48 héten át naponta egyszer (n=25) vagy kétszer (n=46) lamivudinnal és sztavudinnal kombinált nevirapint kapó, virológiailag sikertelenül kezelt (n=71) betegből származó izolátumok genotípus elemzése azt mutatta, hogy 8/25, illetve 23/46 betegnél találtak a következő, NNRTI-rezisztenciával összefüggő szubsztitúcióból egyet vagy többet: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L és M230L.

A genotípus elemzést 86, korábban antiretrovirális kezelést nem kapott olyan beteg izolátumaiból végezték, akik virológiai sikertelenség (rebound, parciális válasz) vagy mellékhatás miatt abbahagyták a VERxVE (1100.1486) vizsgálatot, vagy akiknél átmenetileg nőtt a vírus terhelés a vizsgálat folyamán. A Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát naponta kétszer vagy a Viramune retard tablettát naponta egyszer, tenofovirrel és amtricitabinnal kombinációban kapó betegek izolátumainak elemzése azt mutatta, hogy 50 beteg izolátumában találtak a nevirapin-alapú kezelés esetén várható rezisztencia mutációt. Ebből az 50 betegből 28-nál alakult ki rezisztencia az efavirenzzel és 39-nél az etravirinnel szemben (a leggyakrabban előforduló rezisztencia mutáció az Y181C volt). Nem volt különbség az alkalmazott formula szerint (azonnali hatóanyag-leadású naponta kétszer vagy retard naponta egyszer).

A sikertelenség esetén megfigyelt mutációk megfeleltek a nevirapin-alapú kezelésnél várhatónak. Két új szubsztitúciót figyeltek meg olyan kodonokon, amelyek korábban a nevirapin rezisztenciával voltak kapcsolatban: egy betegnél az Y181I-vel a Viramune retard csoportban és egy betegnél az Y188N-nél a Viramune azonnali hatóanyag-leadású csoportban. A nevirapin rezisztenciát a fenotípus is megerősítette.

Kereszt-rezisztencia

In vitro körülmények között rövid idő alatt más NNRTI-okkal szemben is rezisztens HIV-törzsek jelentek meg. A nevirapin-rezisztens HIV-1 klinikai izolátumok kereszt-rezisztenciát mutattak a szintén NNRTI efavirenzzel. A rezisztencia-vizsgálatok eredményeitől függően a továbbiakban egy etravirint tartalmazó kezelési séma alkalmazható. A nevirapin és a HIV PI-k, HIV-integráz inhibitorok vagy HIV „entry” inhibitorok közötti kereszt-rezisztencia nem valószínű, mivel ezen enzimek célpontjai különbözőek. Hasonlóképpen a nevirapin és az NRTI-k közötti kereszt-rezisztencia is kevésbé valószínű, mivel a reverz-transzkriptázon a molekulák kötőhelye különböző.

Klinikai eredmények

A Viramune hatékonyságát kezeletlen, illetve korábban már kezelt HIV-fertőzötteken egyaránt értékelték.

A retard tablettával végzett klinikai vizsgálatok

A Viramune retard tabletták klinikai hatékonysága egy randomizált, kettős-vak, „double-dummy” (placebóra és hatóanyagra is keresztezett kar) fázis III., korábban nem kezelt betegeken végzett vizsgálat (VERxVE – 1100.1486 vizsgálat), valamint egy randomizált, nyílt, naponta kétszer adott Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettáról napi egyszeri Viramune retard tablettára átállított betegeken végzett vizsgálat (TRANxITION – 1100.1526 vizsgálat) 24-hetes adatain alapul.

Korábban nem kezelt betegek

A VERxVE (1100.1486 vizsgálat) egy fázis III vizsgálat, amelyben korábban nem kezelt betegek 200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kaptak 14 napon át, majd véletlen besorolás alapján vagy 200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kaptak naponta kétszer, vagy Viramune 400 mg retard tablettát naponta egyszer. Háttér kezelésként minden beteg tenofovir+emtricitabint kapott. A randomizálást a HIV-1-RNS-szint szerint is rétegezték ($\leq 100\,000$ kópia/ml, és $>100\,000$ kópia/ml). A kiválasztott demográfiai és a betegség kiindulási jellemzőit az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat Demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási értékei az 1100.1486 vizsgálatban

	Viramune azonnali hatóanyag-leadású n=508*	Viramune retard n=505
Nem		
- Férfi	85%	85%
- Nő	15%	15%
Rassz		
- Fehér	74%	77%
- Feketebőrű	22%	19%
- Ázsiai	3%	3%
- Egyéb**	1%	2%

Régió		
- Észak-Amerika	30%	28%
- Európa	50%	51%
- Latin-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Plazma HIV-1-RNS (log₁₀ kópia/ml) kiinduláskor		
- Átlag (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100 000	66%	67%
- >100 000	34%	33%
CD4 szám (sejt/mm³) kiinduláskor		
- Átlag (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 altípus		
- B	71%	75%
- Non-B	29%	24%

* Ide 2 beteg tartozik, akiket randomizáltak ugyan, de „vak” elrendezésben nem kapták a gyógyszert.

** Ide tartoznak amerikai indiánok/alaszakai bennszülöttek és Hawaii/Csendes-óceáni szigetlakók.

A 2. táblázat a VERxVE vizsgálat (1100.1486) 48-hetes eredményeit ismerteti. Az eredmények az összes olyan beteget magukba foglalják, akiket randomizáltak a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett 14 napos bevezető fázist követően és legalább egy dózist kaptak a vak elrendezésben adott vizsgálati gyógyszerből.

2. táblázat Az 1100.1486 vizsgálat 48-hetes eredményei*

	Viramune azonnali hatóanyag-leadású n=506	Viramune retard n=505
Virológiai reszponder (HIV-1-RNS <50 kópia/ml)	75,9%	81,0%
Virológiai kudarc	5,9%	3,2%
- <i>Nem volt szuppresszió a 48 hét alatt</i>	2,6%	1,0%
- <i>Rebound</i>	3,4%	2,2%
Abbahagyta a vizsgálati szert a 48. hét előtt	18,2%	15,8%
- <i>Halál</i>	0,6%	0,2%
- <i>Mellékhatás</i>	8,3%	6,3%
- <i>Egyéb**</i>	9,3%	9,4%

*Minden olyan beteget tartalmaz, aki a randomizálást követően legalább egy dózis vak elrendezésben adott vizsgálati szert kapott. Kizárták azokat a betegeket, akik a bevezető fázisban hagyták abba a kezelést.

** Ide tartoznak azok, akik elvesztek az utánkövetésből, visszavonták a beleegyezésüket, nem voltak együttműködők, a kezelés nem volt hatékony, teherbe estek és egyéb ok miatt hagyták abba a kezelést.

A 48. héten a kiindulási sejtszámhoz képest a változás 184 sejt/mm³ volt a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát, és 197 sejt/mm³ a Viramune retard tablettát kapó csoportban.

A 3. táblázat az 1100.1486 vizsgálat 48-hetes eredményeit mutatja (a randomizálást követően) a kiindulási vírusterhelés szerint.

3. táblázat 48-hetes eredmények az 1100.1486 vizsgálatban a kiindulási vírusterhelés szerint*

	<i>Reszponderek száma /össz szám(%)</i>		<i>Különbség %-ban (95%-os CI)</i>
	<i>Viramune azonnali hatóanyag-leadású</i>	<i>Viramune retard</i>	
Kiindulási HIV-1 vírus terhelés (kópia/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)
Összes	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

*Minden olyan beteget tartalmaz, aki a randomizálást követően legalább egy dózis vak elrendezésben adott vizsgálati szert kapott. Kizárták azokat a betegeket, akik a bevezető fázisban hagyták abba a kezelést.

** Cochran statisztikán alapul, amit variancia számítással folyamatosan korrigálnak.

Az 1100.1486 vizsgálatban (a bevezető fázist is beleértve) a kezelésre reagálók általános százalékos aránya az alkalmazott formulától függetlenül $793/1068 = 74,3\%$ volt. Az 1068-as nevező 55 olyan beteget tartalmaz, akik abbahagyták a kezelést a bevezető fázisban és 2 olyan beteget is, akiket randomizáltak ugyan, de nem kezelték őket a randomizált dózissal. A 793-as számláló azoknak a betegeknek a száma, akik a 48. héten reagáltak a kezelésre (384 beteg az azonnali hatóanyag-leadású és 409 beteg a retard kezelési csoportból).

Lipidszintek kiindulási értékhez viszonyított változásai

Az éhgyomri lipidszintek kiindulási értékhez viszonyított változásait a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat A lipidek laboratóriumi értékeinek összefoglalása a vizsgálat megkezdésekor (szűrés) és a 48. héten – 1100.1486 vizsgálat

	Viramune azonnali hatóanyag-leadású			Viramune retard		
	Kiindulás (átlag) n=503	48. hét (átlag) n=407	Százalékos változás* n=406	Kiindulás (átlag) n=505	48. hét (átlag) n=419	Százalékos arány* 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
Összkoleszterin (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Összkoleszterin/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridek (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

*A százalékos változás a kiindulási értékhez képest számolt betegenkénti változás medián értéke, és nem egyszerűen a kiindulási és 48-hetes érték különbsége.

A Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettáról Viramune retard tablettára átállított betegek

A TRANxITION (1100.1526 vizsgálat) egy fázis III vizsgálat, amely a biztonságosságot és antivirális aktivitást értékeli a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettáról Viramune retard tablettára átállított betegeknél. Ebben a nyílt vizsgálatban 443 beteg, már Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát tartalmazó antivirális kezelést naponta kétszer kapó, HIV-1-RNS<50 kópia/ml-ű beteget randomizáltak 2:1 arányban napi egyszeri Viramune 400 mg retard tablettát vagy naponta kétszer Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát kapó csoportba. Körülbelül a betegek fele kapott tenofovir+emtricitabin kezelést háttérkezelésként, a többi beteg pedig abakavir szulfát+lamivudin vagy zidovudin+lamivudin kezelést kapott. Körülbelül a betegek felét kezelték már legalább 3 éve a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával az 1100.1526-os vizsgálatba történő bekerülést megelőzően.

A randomizálást követő 24. héten a TRANxITION vizsgálatban naponta kétszer Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát kapó betegek 92,6%-ánál, a naponta egyszer Viramune 400 mg retard tablettát kapók 93,6%-ánál maradt fenn a HIV-1-RNS < 50 kópia/ml.

Gyermekek és serdülők

A 48 hétig tartó dél-afrikai BI 1100.1368 vizsgálat eredményei szerint a 4 ill. 7 mg/kg és 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin jól tolerálható és hatékony volt antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekekben. Mindkét dóziscsoportban a CD4⁺ sejtek százalékos aránya jelentősen javult a 48. hétre. Hasonlóképp, mindkét adagolási séma mellett jelentősen csökkent a vírusterhelés. A 48-hetes vizsgálat során semmilyen váratlan gyógyszer-biztonságossági esetet nem tapasztaltak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás:

A nevirapin farmakokinetikáját a Viramune retard tablettá egy egyszeri-dózisos vizsgálatában (1100.1485 vizsgálat) tanulmányozták 17 egészséges önkéntesen. A nevirapin biohasznosulása egy 400 mg-os Viramune retard tablettá formájában körülbelül 75% volt a két Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettához viszonyítva. A nevirapin plazma csúskoncentrációja 2060 ng/ml volt, átlagosan 24,5 órával a 400 mg Viramune retard tablettá alkalmazását követően.

A Viramune retard tablettá farmakokinetikáját egy több dózisú farmakokinetikai vizsgálatban (1100.1489 vizsgálat) is tanulmányozták 24 HIV-1-fertőzött betegen, akiknél a tartósan alkalmazott Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát állították át Viramune retard tablettára. A napi egyszeri 400 mg Viramune retard tablettá 19-napos adagolását követően a nevirapin AUC_{0-24,ss}-értéke 80%-a, és a C_{min,ss}-értéke 90%-a volt a napi kétszeri 200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá adagolását követően mérhető AUC_{0-24,ss}- és C_{min,ss}-értékeknek. A nevirapine C_{min,ss}-értékének geometriai átlaga 2770 ng/ml volt.

Ha a Viramune retard tablettát magas zsírtartalmú étkezés közben adták, a nevirapin AUC_{0-24,ss}-értéke 94%-a, C_{min,ss}-értéke pedig 98%-a volt a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kapó betegeknek mért AUC_{0-24,ss}- és C_{min,ss}-értékeknek. A Viramune retard tablettá éhgyomorra és étkezés közben történő adagolása esetén megfigyelt farmakokinetikai különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek. A Viramune retard tablettá bevehető étkezés közben és attól függetlenül is.

Előfordult, hogy néhány beteg tablettára hasonlító maradványokat észlelt a székletében. Az ezidáig rendelkezésre álló adatok alapján nem mutatták ki, hogy ez befolyásolja a terápiás hatást.

Eloszlás: A nevirapin lipofil természetű molekula, amely fiziológias pH-n főleg nem-ionizált formában van jelen. Egészséges önkéntesekben, intravénás adagolást követően a nevirapin megoszlási térfogata (V_{dss}) 1,21±0,09 l/kg volt, – vagyis minden bizonnyal jól eloszlik az emberi szervezetben. A nevirapin könnyen átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az 1-10 µg/ml-es vérszint-tartományban a felszívódott nevirapin mennyiség mintegy 60%-a kötődik plazmafehérjékhez. Emberben a liquor cerebrospinalis nevirapinszintje a plazmaszint 45(±5)%-a; ez a különbség nagyjából a fehérjéhez nem kötött, szabad frakciónak felel meg.

Biotranszformáció és elimináció: *In vivo* humán vizsgálatok és emberi májból izolált microsomákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin nagymértékben metabolizálódik a citokróm P450 enzimrendszerben, ahol oxidációs folyamatok során több hidroxilezett metabolit keletkezik. Az emberi hepatocyták microsomáin elvégzett *in vitro* kísérletek szerint a nevirapin oxidatív metabolizmusát elsősorban a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A izoenzimeik végzik – bár más izoenzimeknek lehet másodlagos szerepe. Az egyik, 8 egészséges férfi önkéntesen elvégzett egyensúlyi/eliminációs vizsgálat során 2×200 mg/nap dózisban adagolták a nevirapint a steady-state viszonyok kialakulásáig. Majd ezután 50 mg ¹⁴C-izotóppal jelzett nevirapint adtak egyszeri alkalommal, melynek kb. 91,4±10,5%-át sikerült visszanyerni, mégpedig 81,3±11,1%-át a vizeletből, 10,1±1,5%-át pedig a székletből. Ily módon megállapították, hogy a nevirapin elsősorban a vizelettel ürül ki a szervezetből. A vizeletben kimutatható radioaktivitás 80%-át a hidroxilezett metabolitok glükuronid-konjugátumai adják. Mindezek alapján tehát a nevirapin emberben a citokróm P450 enzimrendszerben

metabolizálódik és a metabolitok glükuronid-konjugáció után elsősorban a vizelettel eliminálódnak. A radioaktív izotóppal-jelzett nevirapin csupán csekély hányada (<5%-a – az alkalmazott dózis kevesebb, mint 3%-a) ürült változatlan formában a vizelettel; ennek megfelelően a renális kiválasztásnak csekély a szerepe a natív vegyület eliminációjában.

A nevirapin enziminduktorként serkenti a máj citokróm P450 enzimrendszerének aktivitását. Az önindukció farmakokinetikájának jellemzője, hogy a napi egyszeri adaggal elkezdett és 2-4 héten keresztül napi 200-400 mg-os dózissal folytatott kezelés során 1,5-2-szeresére nő a szájon át adott nevirapin látszólagos clearance-e. 200-400 mg/nap-os adagok ismételt adagolása során, az autoindukció következtében a nevirapin terminális felezési ideje 45 órától (egyszeri adag) 25-30 órára csökken.

Károsodott veseműködés:

Az azonnali hatóanyag-leadású nevirapin egyszeri adagjának farmakokinetikai jellemzőit vizsgálták 23 enyhe ($50 \leq CL_{cr} < 80$ ml/perc), közepesen súlyos ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/perc), valamint súlyos ($CL_{cr} < 30$ ml/perc) veseműködési zavarban, veseelégtelenségben, illetve végstádiumú (dialízisre szoruló) vesebetegségben szenvedő betegen, továbbá 8, ép veseműködésű $CL_{cr} > 80$ ml/perc) személyen. A veseelégtelenség súlyossága (enyhe-közepesen súlyos-súlyos) nem befolyásolta számottevően a nevirapin farmakokinetikáját. Végstádiumú veseelégtelenség miatt dialízisben részesülő betegekben azonban egy hét alatt 43,5%-kal csökkent az AUC-értéke (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület nagysága). Ezen kívül, a plazmában felhalmozódtak a nevirapin hidroxí-metabolitjai. Az adatok alapján tehát ajánlatos a nevirapin-kezelést minden egyes dialysis után egy 200 mg-os azonnali hatóanyag-leadású adaggal kiegészíteni, amivel ellensúlyozható a dialysis nevirapin clearance-t befolyásoló hatása. 20 ml/perc kreatinin clearance felett azonban nem szükséges módosítani a nevirapin adagolását. Károsodott veseműködésű, dializált gyermekeknél minden dialízis után kiegészítő, A Viramune belsőleges oldatból vagy azonnali hatóanyag-leadású tablettából az ajánlott napi dózis 50%-ának megfelelő kiegészítő Viramune belsőleges oldat vagy azonnali hatóanyag-leadású tablettá dózis adása javasolt, ami segít ellensúlyozni a dialízis nevirapin clearance-re kifejtett hatásait. A Viramune retard tablettát károsodott veseműködésű betegeknél nem vizsgálták ezért ebben az esetben a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kell alkalmazni.

Károsodott májműködés: 46 májfibrosisos betegen végeztek összehasonlító vizsgálatot, egyensúlyi állapotban:

17 enyhe fokú (Ishak-féle pontszám: 1-2)

20 közepesen súlyos (Ishak-féle pontszám: 3-4)

9 súlyos májfibrosisban szenvedett (Ishak-féle pontszám 5-6, 8 beteg Child-Pugh A stádiumú volt – azaz enyhe cirrhosisban szenvedett, egy beteg esetében nem volt alkalmazható a Child-Pugh-féle besorolás).

A vizsgált betegek a farmakokinetikai mintavétel időpontja előtt legalább 6 héten keresztül részesültek antiretrovirális kezelésben 2×200 mg Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával, a kezelés medián időtartama 3,4 év volt. Ebben a vizsgálatban az ismételt adagolás után nem változtak a nevirapin és az 5 oxidatív metabolit farmakokinetikai jellemzői.

Mindazonáltal a májfibrosisos betegek kb. 15%-ában a nevirapin minimális plazmaszintje 9000 ng/ml felett (vagyis a szokásos minimális koncentráció kétszerese) volt. A károsodott májműködésű betegeken gondosan figyelni kell a gyógyszer-toxicitás jeleit.

Egy, a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá 200 mg-os egyszeri adagjával HIV-negatív, enyhe-közepesen súlyos (Child-Pugh A stádium: 6 beteg; Child-Pugh B stádium: 4 beteg) májkárosodásban szenvedő betegeken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során a nevirapin AUC jelentős mértékű növekedését figyelték meg az egyik, Child-Pugh B stádiumú, ascitessel is járó májkárosodásban szenvedő betegnél. Ez arra utal, hogy a májműködés romlása és az ascites a nevirapin szisztémás keringésben történő felhalmozódásának kockázatával járhat. Tekintve, hogy ismételt adagolás esetén a nevirapin indukálja saját metabolizmusát, ez az egyszeri adaggal végzett vizsgálat nem feltétlenül tükrözi híven a májkárosodásnak a nevirapin farmakokinetikájára ismételt

adagok alkalmazásakor gyakorolt hatását (lásd 4.4 pont). A Viramune retard tablettát nem vizsgálták károsodott májműködésű betegeknel, ezért ebben az esetben a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát kell alkalmazni.

Nem

A nemzetközi, Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettával végzett 2NN vizsgálat során, 1077 betegen elvégzett populációs farmakokinetikai részvizsgálat résztvevői között 391 nő volt. A nevirapin clearance-e nöbetegekben 13,8%-kal alacsonyabb volt a férfiakon mértnél. Ez a különbség klinikai szempontból nem jelentős. Tekintve, hogy a nevirapin clearance-ét nem befolyásolta sem a testtömeg, sem a testtömeg index (BMI), a nem hatása aligha magyarázható az eltérő testnagysággal.

A nem hatását a Viramune retard tablettá farmakoinetikájára az 1100.1486-os vizsgálatban tanulmányozták. A nőknél magasabb (körülbelül 20-30%-kal) mélyponti koncentrációk alakulnak ki Viramune retard és Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettá esetén is.

Idősek

A nevirapin farmakokinetikája HIV-1-fertőzött felnőtt betegeknel nem változott az életkorral (18 és 68 év között). A nevirapint 65 évesnél idősebb betegeknel nem vizsgálták specifikusan. A feketebőrű betegeknel (n=80/csoport) az 1100.1486-os vizsgálatban körülbelül 30%-kal magasabbak voltak a mélyponti koncentrációk, mint a fehéreknel (250-325 beteg/csoport) a Viramune azonnali hatóanyag-leadású és Viramune retard tablettá kezelési csoportban a 400 mg/nap dózisú 48-hetes kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

A nevirapin farmakokinetikájára vonatkozó adatok két fő forrásból származnak. Az egyik, egy 48 hétig tartó dél-afrikai vizsgálat (BI 1100.1368), melyben 123 HIV-1 pozitív, antiretrovirális szerrel sohasem kezelt gyermeket vizsgáltak, koruk 3 hónap és 16 év között volt. A másik pedig öt gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] protokolljai alapján 495, 14 nap és 19 év közötti életkorú beteg adatait elemezte.

Az intenzív mintavételezési csoportban 33 (0,77 – 13,7 éves) beteg farmakokinetikai adatainak elemzése azt mutatta, hogy a nevirapin clearance-e az életkor előrehaladtával nő, mely arányos a testfelület növekedésével. A naponta kétszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott nevirapin-kezelés hatására (melyet megelőzött egy kéthetes, naponta egyszer, 150 mg/m² dózisban alkalmazott kezelés) a nevirapin koncentrációinak átlaga, illetve geometriai átlaga 4-6 µg/ml volt (amint az a felnőtt adatok szerint célul lett kitűzve). Mindezek mellett a minimális nevirapin koncentrációk összehasonlíthatók voltak a két módszer között.

A gyermekgyógyászati AIDS klinikai vizsgálati csoport [Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)] 245-ös, 356-os, 366-os, 377-es, illetve 403-as protokolljainak egyesített elemzése szerint a vizsgálatba 17, három hónaposnál fiatalabb korú gyermeket soroltak be. A plazma nevirapin szintje abban a tartományban volt, mint a felnőttekben, illetve a vizsgálat többi gyermekénél, azonban a betegek közötti variabilitás sokkal kifejezettebb volt, különösen két hónapos korban.

A Viramune retard tablettá farmakokinetikáját az 1100.1518-as vizsgálatban tanulmányozták. Nyolcvanöt beteg (3 és 18 év között) kapott testtömeg vagy testfelszín alapján számított dózisban Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettát legalább 18 héten át, azt követően Viramune retard tablettára váltottak (2 x 100 mg, 3 x 100 mg vagy 1 x 400 mg naponta egyszer), amit más antiretrovirális szerekkel kombinációban 10 napig szedtek. A C_{min,ss}-és AUC_{ss}-értékek geometriai átlagának aránya Viramune retard tablettá esetén a Viramune azonnali hatóanyag-leadású tablettához képest ~90% volt 90%-os konfidencia intervallummal (80%-125%). Az arány a C_{max,ss} esetében alacsonyabb volt és tartósan fennmaradt a retard tablettá napi egyszeri adagolása esetén. A Viramune retard tablettá dózis előtti dinamikus egyensúlyi plazma völgykoncentrációinak geometriai átlaga 3880 ng/ml volt a 3-6 éves korcsoportban, 3310 ng/ml a 6-12 évesek között és 5350 ng/ml a 12-18 éves korcsoportban. Általánosságban, a gyermekeket érő expozíció hasonló volt, mint a 1100.1486 vizsgálatban a Viramune retard tablettát kapó felnőtteké.

Az egyszeri dózisu, parallel csoportos biohasznosulasi vizsgalatokban (1100.1517 es 1100.1531 vizsgalatok) a Viramune 50 es 100 mg retard tablettak a nyujtott hatoanyagleadasi jellemzoket mutattak, ugymint megnyult felszivodas es alacsonyabb maximalis koncentracio hasonloan ahhoz, mint amikor a 400 mg retard tablettat a 200 mg-os Viramune azonnali hatoanyag-leadasu tablettához hasonlították.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban a klinikai vizsgálatban megfigyelteken kívül különleges kockázat nem várható. Karcinogenitási vizsgálatok során a nevirapin egérben és patkányban májdaganatok kialakulását idézte elő. Ez a hatás minden bizonnyal a nevirapin erőteljes májenzim-induktor hatásával függ össze és nem genotoxikus hatásra utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz (-monohidrát formájában)
Hipromellóz
Sárga vas-oxid (E 172)
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A palack csomagolású a készítményt a felbontást követően 2 hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fenntartó csomag:

Polivinil-klorid (PVC) alumínium fólia átnyomós buborékcsomagolásban. Egy doboz 30 vagy 90 retard tablettát tartalmaz.

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyag palack, műanyag kupakkal és zárófóliával. Egy palack 30 retard tablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/007 (30 tableta, palack)
EU/1/97/055/008 (30 tableta, buboréksomagolás)
EU/1/97/055/009 (90 tableta, buboréksomagolás)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. február 5.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Viramune 200 mg tableta

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml belsőleges oldat és Viramune 400 mg retard tableta

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Viramune 200 mg tableta
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Tablettánként 200 mg nevirapin (vízmentes formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (további tudnivalókért lásd a betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tableta
120 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Viramune 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Viramune 200 mg tablettá
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Tablettánként 200 mg nevirapin (vízmentes formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (további tudnivalóért lásd a betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Bevezető kezelés 14 tablettát tartalmazó kiszerelése

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viramune 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 200 mg tableta
nevirapin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓSZER NEVE

Viramune 50 mg/5 ml belsőleges szuszpenzió
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges szuszpenzió milliliterenként 10 mg nevirapint tartalmaz (nevirapin-hemihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharózt, szorbitot, metil-parahidroxibenzoátot és propil-parahidroxibenzoátot is tartalmaz (további tudnivalókért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt óvatosan felrázandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp:
A palack felbontása után 6 hónapig használható fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLATLÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉGE SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viramune 50 mg/5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 50 mg/5 ml belsőleges szuszpenzió
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges szuszpenzió milliliterenként 10 mg nevirapint tartalmaz (nevirapin-hemihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharózt, szorbitot, metil-parahidroxibenzoátot és propil-parahidroxibenzoátot is tartalmaz (további tudnivalókért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges szuszpenzió

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt óvatosan felrázandó

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp:
A palack felbontása után 6 hónapig használható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PALACK DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Viramune 400 mg retard tabletta
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Retard tablettaként 400 mg nevirapin (vízmentes formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (további tudnivalókért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Naponta egyszer kell szedni.

Egészben, szétrágás vagy széttörés nélkül kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Exp:

Az első felbontást követően 2 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viramune 400 mg retard tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A PALACK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Viramune 400 mg retard tabletta
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Retard tablettaként 400 mg nevirapin (vízmentes formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Naponta egyszer kell szedni.

Egészben, szétrágás vagy széttörés nélkül kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Exp:

Az első felbontást követően 2 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZÁNAK CÍMKESZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Viramune 400 mg retard tabletta
nevirapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Retard tablettánként 400 mg nevirapin (vízmentes formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (további tudnivalókért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
90 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Naponta egyszer kell szedni.

Egészben, szétrágás vagy széttörés nélkül kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Exp:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/055/008 [30 retard tabletta]
EU/1/97/055/009 [90 retard tabletta]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viramune 400 mg retard tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viramune 400 mg retard tableta
nevirapin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Viramune 200 mg tabletta nevirapin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viramune az úgynevezett antiretrovirális szerek csoportjába tartozik és a Humán Immundeficiencia vírus (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgál.

A gyógyszer hatóanyaga a nevirapin. A nevirapin a nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k) csoportjába tartozik. A reverz transzkriptáz egy olyan enzim, amelyre a HIV-vírusnak szüksége van a szaporodáshoz. A nevirapin megakadályozza a reverz transzkriptáz működését. A reverz transzkriptáz működésének megakadályozásával a Viramune segíti a HIV-1 fertőzés kezelését.

A Viramune a (HIV-1)-fertőzött felnőttek, serdülők és bármilyen életkorú gyermekek kezelésére javallt. A Viramune tablettát más antiretrovirális szerekkel kombinálva kell szednie. Kezelőorvosa az Önnek legmegfelelőbb gyógyszereket fogja javasolni.

Ha a Viramune-t az Ön gyermeke számára írták föl, kérjük, hogy az ebben a betegtájékoztatóban leírt információkat tekintse úgy, hogy azok az Ön gyermekére vonatkoznak (ebben az esetben olvasáskor az „Ön” szó helyett az „Ön gyermeke” értendő).

2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt

Ne szedje a Viramune-t:

- ha allergiás a nevirapinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére (lásd a 6. pontban).
- ha Ön korábban már szedett Viramune-t, és a kezelést a következők miatt kellett leállítani:
 - súlyos bőrkiütés
 - bőrkiütés egyéb tünetekkel, pl.:
 - láz
 - hólyagképződés
 - szájfekélyek
 - szemgyulladás
 - az arc feldagadása
 - a szervezet egészére kiterjedő vizenyő

- légszomj
- izom- vagy ízületi fájdalom
- általános rossz közérzet
- hasi fájdalom
- túlérzékenységi (allergiás) reakciók
- májgyulladás
- ha Önnek súlyos májbetegsége van
- ha korábban a májenzimértékek megváltozása miatt kellett abbahagynia a Viramune szedését
- ha közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövény tartalmú készítményt szed. Ez a gyógynövény felfüggesztheti a Viramune megfelelő hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viramune szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Viramune-kezelés első 18 hetében rendkívül fontos, hogy Ön és kezelőorvosa figyeljék a máj- vagy bőrreakciók jeleit. Ezek akár súlyossá is válhatnak és életveszélyesek lehetnek. Az ilyen reakció kialakulása leginkább a kezelés első 6 hetében veszélyezteti Önt.

Felléphet bőrkiütés vagy fényérzékenység, vagyis allergiás reakciók, esetleg a következőkkel együtt:

- láz,
- hólyagképződés,
- szájfekélyek,
- szemgyulladás,
- arc feldagadása,
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő,
- légszomj,
- izom- vagy ízületi fájdalom,
- általános rossz közérzet,
- hasi fájdalom.

Ezek a reakciók esetenként életveszélyeseknek bizonyulhatnak vagy halálhoz vezethetnek, ezért jelentkezésük esetén **ABBA KELL HAGYNIA A VIRAMUNE SZEDÉSÉT ÉS AZONNAL ORVOSHOZ KELL FORDULNIA.** Ha csupán enyhe bőrkiütés jelentkezik bármilyen más reakció nélkül, akkor kérjük, azonnal tájékoztassa erről orvosát, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Viramune szedését.

A következő, májkárosodásra utaló tünetek jelentkezhetnek:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- sárgaság,
- hasi fájdalom,

ezen észlelésekor azonnal abba kell hagynia a Viramune szedését, és orvoshoz kell fordulnia.

Ha a Viramune szedésének ideje alatt súlyos májkárosodás vagy túlérzékenységi reakció lép fel, akkor KIZÁRÓLAG orvosa javaslatára vegyen be ismét Viramune-t!

A Viramune-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Különösen fontos ez a kezelés első 14 napján (bővebben lásd a „*Hogyan kell szedni a Viramune-t?*” című részt).

A következő esetekben fokozott a májkárosodás kockázata:

- nők esetében
- B- vagy C-hepatitiszes betegek esetében
- kóros májfunkciós értékek esetén
- azoknál a korábban nem kezelt betegeknél, akiknél a Viramune-kezelés elkezdésekor magasabb volt a CD4-sejtszám (nők esetében több mint 250 sejt/mm³, férfiak esetében több mint 400 sejt/mm³)
- azoknál a korábban kezelt betegeknél, akiknél a plazmában kimutatható a HIV-1 vírusterhelés és magasabb a CD4-sejtszámuk a Viramune-kezelés elkezdésekor (nőknél több mint 250 sejt/mm³, férfiaknál több mint 400 sejt/mm³).

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében (az AIDS-szel összefüggő) oportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az oportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (az az állapot, amikor az immunrendszer az egészséges testszövetet támadja meg) is előfordulhatnak a HIV-ellenes kezelés megkezdése után. Autoimmun betegségek előfordulhatnak több hónappal a kezelés megkezdése után. Ha fertőzésnek vagy bármilyen egyéb betegségnek a tüneteit észleli, mint pl. izomgyengeség, a karok és a lábak kezdődő gyengesége, mely átterjed a törzsre, szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás, kérjük azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy a szükséges ellátásban részesüljön.

Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegekben megváltozhat a testzsír eloszlása. Ha ilyen jellegű változásokat észlel, forduljon orvosához (lásd a 4. „*Lehetséges mellékhatások*” című pontot).

Egyes, kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknek osteonekrózis (a csontok vérellátásának megszűnése miatt kialakuló csontszövetelhalás) jelentkezhet. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer nagyfokú gyengesége és a magasabb testtömeg-index. Az osteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, jelezze orvosának.

Ha Ön egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szed, tájékoztassa kezelőorvosát, mert szükséges lehet az Ön fehérvérsejtszámának ellenőrzése.

Ne szedje a Viramune-t a HIV-vírussal való találkozás után, csak akkor, ha diagnosztizálták Önnél a HIV-fertőzést, és a kezelőorvosa erre utasította.

A Viramune alkalmazása során jelentkező bőrkiütések kezelésére nem szabad prednizolont használni.

Amennyiben Ön a Viramune-kezelés alatt szájon át szedhető fogamzásgátló gyógyszert (tablettát) szed vagy más hormonális születés-szabályozó módszerrel él, a terhesség és a HIV-fertőzés átadásának megelőzésére kiegészítésként mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszer) is alkalmaznia kell.

Ha a menopauzát követően Ön hormonkezelést kap, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha tuberkulózis kezelésére rifampicint szed vagy azt írták fel Önnek, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert a Viramune-nal együtt kezdi el alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A Viramune tablettát a következő esetekben szedhetik gyermekek:

- 16 éves vagy idősebb gyermekek
- 16 év alatti gyermekek,
 - akiknek a testtömege legalább 50 kg
 - akiknek a testfelszíne több mint 1,25 m²

Kisebbségi gyermekek kezelésére a belsőleges szuszpenzió áll rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek és a Viramune

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztatnia kell orvosát minden gyógyszerről, amit szed, mielőtt elkezdi szedni a Viramune-t. Orvosának a Viramune szedésének ideje alatt ellenőriznie

kell, hogy az Ön többi gyógyszere megfelelően hat-e, és szükség esetén változtat az adagoláson. A többi, Viramune-nal együtt szedendő HIV-gyógyszer betegtájékoztatóit is gondosan el kell olvasnia.

Különösen fontos tájékoztatnia orvosát arról, ha Ön a következők bármelyikét szedi vagy szedte a közelmúltban:

- orbáncfű-készítmény (*Hypericum perforatum*, depresszió kezelésére használatos szer)
- rifampicin (a tbc gyógyszere)
- rifabutin (a tbc gyógyszere)
- makrolid antibiotikumok pl. klaritromicin (bakteriális fertőzések elleni gyógyszer)
- flukonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- ketokonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- itraconazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- metadon (heroin és más kábítószer elvonására használatos gyógyszer)
- warfarin (véralkotás gátló)
- hormonális fogamzásgátlók (pl. „antibébi” tabletta)
- indinavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- atazanavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- lopinavir/ritonavir (HIV-ellenes gyógyszerek)
- fozamprenavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- efavirenz (HIV-ellenes gyógyszer)
- etravirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- rilpivirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- zidovudin (HIV-ellenes gyógyszer)
- elvitegravir/kobicisztát (HIV-ellenes gyógyszerek)

Ha Ön ezeket együtt szedi, orvosa gondosan ellenőrzi mind a Viramune, mind az egyidejűleg szedett gyógyszerek hatásait.

Ha Ön művesekezelésben részesül, orvosa megfontolhatja a Viramune-adag módosítását. Erre azért lehet szükség, mert a művesekezelés részlegesen kimoshatja a vérből a Viramune-t.

Az étel és az ital hatása a Viramune-ra

A Viramune korlátozás nélkül vehető be ételekkel/italokkal.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viramune szedése mellett kimerültséget tapasztalhat. Elővigyázatosság szükséges gépjárművezetés, gépek vagy szerszámok kezelése esetén. Ha kimerültséget észlel, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységektől, mint a gépjárművezetés és a gépek vagy szerszámok kezelése.

A Viramune laktózt és nátriumot tartalmaz

A Viramune tabletta laktózt (tejcukrot) tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Viramune tabletta kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?

Nem szedheti a Viramune-t önmagában. Legalább másik két antiretrovirális szerrel együtt kell szednie. Orvosa az Önnek legjobban megfelelő gyógyszereket fogja javasolni. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

A kezelés első 14 napján a készítmény adagja 200 mg („bevezető” időszak). 14 nap után a szokásos adag 200 mg naponta kétszer.

Nagyon fontos, hogy az első 14 nap („bevezető” periódus) csak egy tablettát Viramune-t szedjen. Ha ez alatt az időszak alatt bőrkiütés jelentkezik, ne emelje az adagot, hanem forduljon orvoshoz.

Kimutatták, hogy a 14 napos „bevezető” periódus csökkenti a bőrkiütés kockázatát.

Mivel a Viramune-t mindig más HIV-ellenes antiretrovirális szerekkel együtt kell szednie, gondosan követnie kell az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó utasításokat is. Ezek a gyógyszer dobozába csomagolt betegtájékoztatóban találhatók.

A Viramune belsőleges szuszpenzióként is kapható. Ez különösen a következő esetekben alkalmazható:

- ha problémát okoz a tabletták lenyelése,
- 50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél,
- 1,25 m²-nél kisebb testfelszínű gyermekek esetében (a testfelszín a kezelőorvos számítja ki).

A Viramune tablettát mindaddig szednie kell, amíg ezt kezelőorvosa szükségesnek tartja.

Amint azt a „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*” című szakaszban már kifejtettük, a kezelés ideje alatt orvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön májműködését, valamint azt, hogy nem jelentkeztek-e mellékhatások (pl. bőrkiütés). Az ellenőrző vizsgálatok eredményétől függően orvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg szünetelteti, vagy végleg leállítja a Viramune tabletták alkalmazását. Orvosa a későbbiekben dönthet úgy, hogy a korábbinál alacsonyabb dózissal kezdi újra a kezelést.

A Viramune tabletták kizárólag szájon át alkalmazhatók. Ne rágja szét a tablettát. A Viramune tabletták bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha az előírtánál több Viramune-t vett be

Soha ne vegyen be az orvosa által előírtánál, illetve ebben a tájékoztatóban említettől több Viramune-t. Egyelőre kevésbé ismertek a nevirapin-túladozás következményei. Forduljon orvoshoz, ha a szükségesnél több Viramune-t vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Viramune-t

Igyekezzen rendszeresen szedni a Viramune tablettát. Ha elfelejtett bevenni egy adagot és azt a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest 8 órán belül észleli, akkor azt vegye be, amint lehet. Ha az adag kimaradását a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest több mint 8 órával később veszi észre, akkor csak a következő adagot vegye be, a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Viramune szedését

A rendszeresen és az előírt adagban szedett Viramune

- nagymértékben fokozza a kombinációs antiretrovirális kezelés hatékonyságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy HIV-fertőzése a retrovirális gyógyszerekkel szemben ellenállóvá váljon.

Ennek megfelelően rendkívül fontos, hogy a fentieknek megfelelően, folyamatosan szedje a Viramune tablettát, és ezt csak orvosi javaslatra hagyja abba.

Ha 7 napnál hosszabb ideig nem vett be Viramune tablettát, a kezelés elkezdéséhez hasonlóan, ismét szükséges a 14 napos bevezető kezelés és csak ennek befejezése után szabad ismét 2×200 mg-ra növelni a napi adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-kezelés során előfordulhat testtömeg-növekedés valamint a vérzsír- és vércukorszint megemelkedése. Ezek részben a megjavult egészségi állapothoz és az életmódhoz köthetők, a vérzsírok esetében pedig olykor magukhoz a HIV-ellenes gyógyszerekhez. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amint azt a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban már kifejtettük, a Viramune legfontosabb mellékhatása a súlyos-életveszélyes bőrkiütés és a súlyos májkárosodás. Ezek a reakciók zömmel a Viramune-kezelés első 18 hetében jelentkeznek, ezért ez idő alatt rendkívül fontos a gondos orvosi ellenőrzés.

Ha bőrkiütést észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A bőrkiütés általában enyhe-közepesen súlyos lefolyású. Mindazonáltal néhány betegnél a bőrkiütés hólyagképződéssel társul, lehet súlyos-életveszélyes (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), sőt halált okozó bőrváltozás is kifejlődhet. Mind a súlyos, mind az enyhe/közepesen súlyos bőrkiütések zömmel a kezelés első 6 hetében jelentkeznek.

Ha a bőrkiütés jelentkezik, és Ön rosszul is érzi magát, azonnal hagyja abba a Viramune tablettá szedését, és keresse fel orvosát.

Túlérzékenységi (allergiás) reakció is kialakulhat. Ezek a reakciók anafilaxia (az allergia súlyos változata) formájában a következő tünetekkel jelentkezhetnek:

- bőrkiütés
- az arc feldagadása
- nehézlégzés (hörgőgörcs)
- anafilaxiás sokk

Túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek bőrkiütés formájában is a következő mellékhatásokkal:

- láz
- hólyagképződés a bőrön
- a szájnyálkahártya kifelékélyesedése
- szemgyulladás
- az arc feldagadása
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj
- izom- vagy ízületi fájdalom
- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- általános rossz közérzet
- súlyos máj- vagy veseproblémák (máj- vagy veseelégtelenség).

Ha bőrkiütést észlel, vagy túlérzékenységi (allergiás) reakció bármilyen jelét tapasztalja, forduljon azonnal kezelőorvosához. Ezek a reakciók életveszélyesek is lehetnek.

Viramune tablettával kezelt betegeknél májműködési zavarokat jelentettek. Ezek közé tartozik a májgyulladás (hepatitisz), ami lehet hirtelen kialakuló és igen súlyos (fulmináns májgyulladás) és májelégtelenség – ez mindkettő halálos kimenetelű is lehet.

Ha a májkárosodás következő klinikai tüneteit észleli, forduljon orvoshoz:

- étvágytalanság
- hányinger
- hányás
- sárgaság
- hasi fájdalom.

A következő mellékhatásokat Viramune-nal kezelt betegek észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- fejfájás
- hányinger (émelygés)
- hányás
- hasi fájdalom
- híg széklet (hasmenés)
- májgyulladás (hepatitisz)
- kimerültség
- láz
- kóros májfukciós próbák

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, amelyre bőrkiütés, az arc feldagadása, nehézlégzés (hörgőgörcs) vagy anafilaxiás sokk jellemző
- a vörösvérsejtszám csökkenése (anémia)
- a bőr sárgára színeződése (sárgaság, ikterusz)
- súlyos és életveszélyes bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- csalánkiütés (urtikária)
- a bőr alatti szövet vizenyős duzzanata (angioödéma)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom (mialgia)
- csökkent foszforszint a vérben
- vérnyomásemelkedés

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hirtelen fellépő, heves májgyulladás (fulmináns hepatitisz)
- általános tünetekkel járó gyógyszerreakció (gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel)

A Viramune tableta és más antiretrovirális szerek egyidejű alkalmazása során a következő szövődményekről is beszámoltak:

- a vörösvértestek vagy a vérlemezkék számának csökkenése;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- a bőr csökkent vagy kóros érzékenysége.

Ezek a mellékhatások más antiretrovirális szerek alkalmazása során gyakran észlelhetők, így ezeknek a gyógyszereknek a Viramune tablettával való kombinációjakor is jelentkezhetnek. Mindazonáltal ezeket a mellékhatásokat szinte biztosan nem a Viramune idézi elő.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Előfordulhat a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia); ez gyermekeken gyakoribb. A vörösvérsejtek számának csökkenése („vérszegénység”) is összefüggésben állhat a nevirapin-kezeléssel – ez is gyakrabban észlelhető gyermekeken. A bőrkiütéses tünetekhez hasonlóan, kérjük, számoljon be orvosának minden mellékhatásról.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozcímkén/buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viramune?

- A készítmény hatóanyaga: 200 mg nevirapin tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - mikrokristályos cellulóz
 - laktóz (monohidrát formájában)
 - povidon K25
 - karboximetil-keményítő-nátrium
 - kolloid szilícium-dioxid
 - magnézium-sztearát.

Milyen a Viramune külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér, ovális, mindkét oldalán domború tablettá. Az egyik oldalán „54 193” jelölés. Az 54-es számot 193-astól egy felezővonal választja el. A másik oldalon a cég logója látható. A tablettán lévő bemetszés nem a tablettá széttörésére szolgál.

A Viramune tablettá buboréksomagolásban kerül forgalomba. A kartondoboz 14, 60 vagy 120 tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Viramune belsőleges szuszpenzióként is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 259594

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Viramune 50 mg/5 ml belsőleges szuszpenzió nevirapin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viramune az úgynevezett antiretrovirális szerek csoportjába tartozik és a Humán Immundeficiencia vírus (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgál.

A gyógyszer hatóanyaga a nevirapin. A nevirapin a nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k) csoportjába tartozik. A reverz transzkriptáz egy olyan enzim, amelyre a HIV vírusnak szüksége van a szaporodáshoz. A nevirapin megakadályozza a reverz transzkriptáz működését. A reverz transzkriptáz működésének megakadályozásával a Viramune segíti a HIV-1 fertőzés kezelését

A Viramune a (HIV-1)-fertőzött felnőttek, serdülők és bármilyen életkorú gyermekek kezelésére javallt. A Viramune belsőleges szuszpenziót más antiretrovirális szerekkel kombinálva kell szednie. Kezelőorvosa az Önnek legmegfelelőbb gyógyszereket fogja javasolni.

Ha a Viramune-t az Ön gyermeke számára írták föl, kérjük, hogy az ebben a betegtájékoztatóban leírt információkat tekintse úgy, hogy azok az Ön gyermekére vonatkoznak (ebben az esetben olvasáskor az „Ön” szó helyett az „Ön gyermeke” értendő).

2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt

Ne szedje a Viramune-t

- ha allergiás a nevirapinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére (lásd a 6. pontban);
- ha Ön vagy gyermeke korábban már szedett Viramune-t, és a kezelést a következők miatt kellett leállítani:
 - súlyos bőrkiütés
 - bőrkiütés egyéb tünetekkel, pl.:
 - láz
 - hólyagképződés
 - szájfekélyek

- szemgyulladás
- az arc feldagadása
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj
- izom vagy ízületi fájdalom
- általános rossz közérzet
- hasi fájdalom
- túlérzékenységi (allergiás) reakciók
- májgyulladás
- ha Önnek súlyos májbetegsége van;
- ha korábban a májenzim értékek megváltozása miatt kellett abbahagynia a Viramune szedését
- ha közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövény tartalmú készítményt szed. Ez a gyógynövény felfüggesztheti a Viramune megfelelő hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viramune szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Viramune-kezelés első 18 hetében rendkívül fontos, hogy Ön és kezelőorvosa figyeljék a máj vagy bőrreakciók jeleit. Ezek akár súlyossá is válhatnak, és életveszélyesek lehetnek. Az ilyen reakció kialakulása leginkább a kezelés első 6 hetében veszélyezteti Önt.

Felléphet bőrkiütés vagy fényérzékenység, vagyis allergiás reakciók, esetleg a következőkkel együtt:

- láz,
- hólyagképződés,
- szájfekélyek,
- szemgyulladás,
- arc feldagadása,
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő,
- légszomj,
- izom-vagy ízületi fájdalom,
- általános rossz közérzet,
- hasi fájdalom.

Ezek a reakciók esetenként életveszélyeseknek bizonyulhatnak vagy halálhoz vezethetnek, ezért jelentkezésük esetén ABBA KELL HAGYNIA A VIRAMUNE SZEDÉSÉT ÉS AZONNAL ORVOSHOZ KELL FORDULNIA. Ha csupán enyhe bőrkiütés jelentkezik bármilyen más reakció nélkül, akkor kérjük, azonnal tájékoztassa erről orvosát, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Viramune szedését.

A következő, májkárosodásra utaló tünetek jelentkezhetnek:

- étvágytalanság,
- hányinger
- sárgaság
- hasi fájdalom

ezek észlelésekor azonnal abba kell hagynia a Viramune szedését és orvoshoz kell fordulnia.

Ha a Viramune szedésének ideje alatt súlyos májkárosodás vagy túlérzékenységi reakció lép fel, akkor KIZÁRÓLAG orvosa javaslatára vegyen be ismét Viramune-t!

A Viramune-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Különösen fontos ez a kezelés első 14 napján (bővebben lásd „*Hogyan kell szedni a Viramune-t?*” címmel).

A következő esetekben fokozott a májkárosodás kockázata:

- nők esetében
- B- vagy C-hepatitiszes betegek esetében
- kóros májfunkciós értékek esetén
- azoknál a korábban nem kezelt betegeknél, akiknél a Viramune-kezelés elkezdésekor magasabb volt a CD4-sejtszám (nők esetében több mint 250 sejt/mm³, férfiak esetében több mint 400 sejt/mm³)

- azoknál a korábban kezelt betegeknél, akiknél a plazmában kimutatható a HIV-1 vírusterhelés és magasabb a CD4-sejtszámuk a Viramune-kezelés elkezdésekor (nőknél több mint 250 sejt/mm³, férfiaknál több mint 400 sejt/mm³).

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében (az AIDS-szel összefüggő) opportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az opportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (az az állapot, amikor az immunrendszer az egészséges testszövetet támadja meg) is előfordulhatnak a HIV-ellenes kezelés megkezdése után. Autoimmun betegségek előfordulhatnak több hónappal a kezelés megkezdése után. Ha fertőzésnek vagy bármilyen egyéb betegségnek a tüneteit észleli, mint pl. izomgyengeség, a karok és a lábak kezdődő gyengesége, mely átterjed a törzsre, szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás, kérjük azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy a szükséges ellátásban részesüljön.

Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél megváltozhat a testzsír eloszlása. Ha ilyen jellegű változásokat észlel, forduljon orvosához (lásd a 4. „*Lehetséges mellékhatások*” című pontot).

Egyes, kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél úgynevezett oszteonekrózis (a csontok vérellátásának megszűnése miatt kialakuló csontszövet elhalás) jelentkezhet. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer nagyfokú gyengesége, és a magasabb testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Ha Ön egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szed, tájékoztassa kezelőorvosát, mert szükséges lehet az Ön fehérvérsejtszámának ellenőrzése.

Ne szedje a Viramune-t a HIV-vírussal való találkozás után, csak akkor, ha diagnosztizálták Önnél a HIV-fertőzést, és a kezelőorvosa erre utasította.

A Viramune alkalmazása során jelentkező bőrkiütések kezelésére nem szabad prednizolont használni.

Amennyiben Ön a Viramune-kezelés alatt szájon át szedhető fogamzásgátló gyógyszert (tablettát) szed vagy más hormonális születés-szabályozó módszerrel él, a terhesség és a HIV-fertőzés átadásának megelőzésére kiegészítésként mechanikus fogamzásgátlást (pl. óvszer) is alkalmaznia kell.

Ha a menopauzát követően Ön hormonkezelést kap, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha tuberkulózis kezelésére rifampicint szed vagy azt írták fel Önnek, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert a Viramune-nal együtt kezdi el alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

A Viramune belsőleg szuszpenziót a minden életkorú gyermek szedheti. Kövesse mindig pontosan a gyermekorvos útmutatásait a Viramune szedésével kapcsolatban.

A Viramune kapható tablettá formájában is. A Viramune tablettát a következő esetekben szedhetik gyermekek:

- 16 éves vagy idősebb gyermekek
- 16 évesnél fiatalabb gyermekek,
 - akiknek a testtömege legalább 50 kg
 - akiknek a testfelszíne több, mint 1,25 m².

Egyéb gyógyszerek és a Viramune

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztatnia kell orvosát minden gyógyszerről, amit szed, mielőtt elkezdi szedni a Viramune-t. Orvosának a Viramune szedésének ideje alatt ellenőriznie kell, hogy az Ön többi gyógyszere megfelelően hat-e, és amennyiben szükséges, változtat az adagoláson. A többi, a Viramune-nal együtt szedendő HIV-gyógyszer betegtájékoztatóit is gondosan el kell olvasnia.

Különösen fontos tájékoztatnia orvosát arról, ha Ön a következők bármelyikét szedi vagy szedte a közelmúltban:

- orbáncfű-készítmény (*Hypericum perforatum*, depresszió kezelésére használatos szer)
- rifampicin (a tbc gyógyszere)
- rifabutin (a tbc gyógyszere)
- makrolid antibiotikumok, pl. klaritromicin (bakteriális fertőzések elleni gyógyszer)
- flukonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- ketokonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- itraconazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- metadon (heroin és más kábítószer elvonására használatos gyógyszer)
- warfarin (vérárvadástgátló)
- hormonális fogamzásgátlók (pl. „antibébi” tableta)
- indinavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- atazanavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- lopinavir/ritonavir ((HIV-ellenes gyógyszerek)
- fozamprenavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- efavirenz (HIV-ellenes gyógyszer)
- etravirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- rilpivirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- zidovudin (HIV-ellenes gyógyszer)
- elvitegravir/kobicisztát (HIV-ellenes gyógyszerek)

Ha Ön ezeket együtt szedi, akkor orvosa gondosan ellenőrzi mind a Viramune, mind az egyidejűleg szedett gyógyszerek hatásait.

Ha Ön művesekezelésben részesül, orvosa megfontolhatja a Viramune adag módosítását. Erre azért lehet szükség, mert a művesekezelés részlegesen kimoshatja a vérből a Viramune-t.

Az étel és az ital hatása a Viramune-ra

A Viramune korlátozás nélkül vehető be ételekkel/italokkal.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viramune szedése mellett kimerültséget tapasztalhat. Elővigyázatosság szükséges gépjárművezetés, gépek vagy szerszámok kezelése esetén. Ha kimerültséget észlel, tartózkodnia kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységek végzésétől, mint a gépjárművezetés és a gépek vagy szerszámok kezelése.

A Viramune szaccharózt, szorbitot, metil-parahidroxibenzoátot, propil-parahidroxibenzoátot és nátriumot tartalmaz

A Viramune belsőleges szuszpenzió milliliterenként 150 mg szaccharózt tartalmaz. Ezt a cukorbetegeknek figyelembe kell venniük. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette

Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert. a készítmény károsíthatja a fogakat.

A Viramune belsőleges szuszpenzió milliliterenként 162 mg szorbitot tartalmaz. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevinné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

A Viramune belsőleges szuszpenzió metil-, valamint propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz. Ezek a segédanyagok esetleg későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhatnak.

A Viramune belsőleges szuszpenzió kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?

Nem szedheti a Viramune-t önmagában. Legalább másik két antiretrovirális szerrel együtt kell szednie. Orvosa az Önnek legjobban megfelelő gyógyszereket fogja javasolni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A szokásos adag ugyanannyi minden felnőttnél (20 ml).

Gyermeke számára a gyermek orvosa fogja kiszámítani a szükséges adagot. A számítás során figyelembe fogják venni gyermekének az életkorát és testtömegét vagy a testfelületét. Figyeljen rá, hogy gyermeke kezelőorvosa világosan tájékoztassa Önt arról, hogy milyen adagot kell gyermekének beadnia.

Felnőttek:

A felnőttek szokásos adagja 20 ml (200 mg) naponta egyszer az első 14 napon („bevezető” periódus). A 14 nap elteltével a szokásos adag 20 ml (200 mg) naponta kétszer.

Nagyon fontos, hogy az első 14 napon („bevezető” periódus) csak 20 ml Viramune-t szedjen. Ha ezen időszak alatt bőrkiütés jelentkezik, nem emelje az adagot, hanem forduljon orvoshoz.

Meg kell jegyezni, a Viramune felnőttek számára (16 éves életkor felett) 200 mg-os tablettá formájában is rendelkezésre áll.

Gyermekek

Az első 14 napon („bevezető periódus”) gyermekek számára az alkalmazott dózis 4 mg/kg (testúlykilogramm) vagy 150 mg/m² (testfelület) naponta egyszer. Ezt követően gyermeke naponta kétszer fogja kapni a gyógyszert, és gyermekének kezelőorvosa fogja eldönteni a szükséges dózis nagyságát az Ön gyermekének súlya vagy testfelülete alapján.

Nagyon fontos, hogy gyermeke az első 14 napon („bevezető” periódus) a Viramune-t naponta csak egyszer szedje. Ha gyermeke testén bármilyen bőrkiütés jelenik meg ezen időszak alatt, nem szabad növelnie az adagot, hanem értesítenie kell gyermeke kezelőorvosát.

A Viramune 200 mg-os tablettá formájában is elérhető idősebb gyermekek és különösen serdülőkorúak számára, akik súlya 50 kg-nál több, illetve a testfelülete is 1, 25 m² felett van. Gyermekeének kezelőorvosa el fogja mondani Önnek a gyermeke számára szükséges dózis mennyiségét, és folyamatosan ellenőrizni fogja gyermeke súlyát és testfelületét, hogy a gyógyszert megfelelő dózisban kapja.

Ha bármivel kapcsolatban bizonytalan lenne, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét!

A Viramune belsőleges szuszpenziót alkalmazás előtt enyhén fel kell rázni. Mérje ki a pontos adagot egy mérőfecskendő segítségével:

Ha Ön felnőtt, és más mérőeszközt választ (pl. csésze vagy teáskanál), kérjük, bizonyosodjon meg arról, hogy a teljes adagot bevette-e. Ez azért szükséges, mert valamennyi Viramune visszamaradhat a csészében vagy a kanálban. A használt mérőeszközt ezért alaposan öblítse ki vízzel és azt is igya meg.

A szájon át történő adagolásra használható fecskendő és az adagolócsésze nincs mellékelve a Viramune belsőleges szuszpenzió mellé. Amennyiben nem rendelkezik ilyen fecskendővel vagy csészével, kérjen gyógyszerészétől.

Kimutatták, hogy a 14 napos „bevezető” periódus csökkenti a bőrkiütés kockázatát.

Mivel a Viramune-t mindig más HIV-ellenes antiretrovirális szerekkel együtt kell szedni, gondosan kell követnie az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó utasításokat is. Ezek a gyógyszer dobozába csomagolt betegtájékoztatóban találhatók.

A Viramune-t mindaddig szednie kell, amíg ezt a kezelőorvos szükségesnek tartja.

Amint azt a „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*” című szakaszban már kifejtettük, a kezelés ideje alatt orvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön májműködését, valamint azt, hogy nem jelentkeztek-e mellékhatások (pl. bőrkiütés). Az ellenőrző vizsgálatok eredményétől függően a kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg szünetelteti, vagy végleg leállítja a Viramune alkalmazását. A kezelőorvos a későbbiekben dönthet úgy, hogy a korábbinál alacsonyabb dózissal kezdik újra a kezelést.

A Viramune belsőleges szuszpenzió, folyékony szuszpenziós gyógyszerforma, mely kizárólag szájon át alkalmazható. A készítmény alkalmazása előtt a palackot finoman fel kell rázni.

Ha az előírtnál több Viramune-t vett be

Soha ne szedjen be többet Viramune-ból az orvosa előírt, illetve ebben a tájékoztatóban említett dózisoknál. Egyelőre kevésbé ismertek a nevirapin-túlادagolás következményei. Ha az előírtnál több Viramune-t vett be, forduljon kezelőorvosához!

Ha elfelejtette bevenni a Viramune-t

Igyekezzen rendszeresen szedni a Viramune-t. Ha elfelejtett bevenni egy adagot és azt a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest 8 órán belül észleli, akkor azt vegye be, amint lehet. Ha az adag kimaradását a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest több mint 8 órával később veszi észre, akkor csak a következő adagot vegye be, a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Viramune szedését

A rendszeresen és az előírt adagban szedett Viramune:

- nagymértékben fokozza a kombinációs antiretrovirális kezelés hatékonyságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy HIV fertőzése az antiretrovirális gyógyszereivel szemben ellenállóvá váljon.

Rendkívül fontos, hogy kezelőorvosa utasításait pontosan betartva folyamatosan szedje a Viramune belsőleges szuszpenziót, és ezt csak orvosi javaslatra hagyja abba.

Ha 7 napnál hosszabb ideig nem vett be Viramune belsőleges szuszpenziót, a kezelés elkezdéséhez hasonlóan, ismét szükséges orvosa utasításának megfelelően a 14 napos „bevezető” kezelés (lásd fentebb) és csak ennek befejezése után szabad ismét a napi kétszeri adagot alkalmazni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-kezelés során előfordulhat testtömeg-növekedés valamint a vérzsír- és vércukorszint megemelkedése. Ezek részben a megjavult egészségi állapothoz és az életmódhoz köthetők, a vérzsírok esetében pedig olykor magukhoz a HIV-ellenes gyógyszerekhez. Kezelőorvosa vizsgálja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amint azt a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban már kifejtettük, a Viramune legfontosabb mellékhatása a súlyos-életveszélyes bőrkiütés és a súlyos májkárosodás. Ezek a reakciók zömmel a Viramune-kezelés első 18 hetében jelentkeznek, ezért ez idő alatt rendkívül fontos a gondos orvosi ellenőrzés.

Ha bőrkiütést észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A bőrkiütés általában enyhe-közepesen súlyos lefolyású. Mindazonáltal néhány betegnél a bőrkiütés hólyagképződéssel társul, lehet súlyos-életveszélyes (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), sőt halált okozó bőrelváltozás is kifejlődhet. Mind a súlyos, mind az enyhe/közepesen súlyos bőrkiütések zömmel a kezelés első 6 hetében jelentkeznek.

Ha bőrkiütést észlel és az rosszul érez, azonnal hagyja abba a Viramune belsőleges szuszpenzió szedését, és azonnal keresse fel orvosát. Azt különösen nem szabad figyelmen kívül hagynia, ha a bőrkiütés gyermekénél jelentkezik. Ezek a kiütések megjelenhetnek szokásos formában (pl. pelenkakiütés), ám felléphetnek a Viramune-kezelés miatt is. Ha nem tudja eldönteni az eredetüket, kérjen tanácsot gyermeke kezelőorvosától.

Túlérzékenységi (allergiás) reakció is kialakulhat. Ezek a reakciók anafilaxia (az allergiás reakció súlyos formája) formájában az alábbi tünetek valamelyikével jelentkezhetnek:

- bőrkiütés
- az arc feldagadása
- nehézlégzés (hörgőgörcs)
- anafilaxiás sokk

A túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek bőrkiütés formájában is a következő mellékhatásokkal:

- láz
- hólyagképződés a bőrön
- a szájnyálkahártya kifelé kanyargósodása
- szemgyulladás
- az arc feldagadása
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj
- izom- vagy ízületi fájdalmak
- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- általános rossz közérzet
- súlyos máj- és a veseproblémák (máj- vagy veseelégtelenség).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha bőrkiütést észlel, vagy túlérzékenységi (allergiás) reakció bármilyen jelét tapasztalja. Ezek a reakciók életveszélyesek is lehetnek.

Viramune-nal kezelt betegeknél májműködési zavarokat jelentettek. Ezek közé tartozik a májgyulladás (hepatitisz), ami lehet hirtelen kialakuló és igen súlyos („fulmináns”) májgyulladás és májelégtelenség. Mindkettő halálos kimenetelű is lehet.

Ha a májkárosodás következő klinikai tüneteit észleli, forduljon kezelőorvosához:

- étvágytalanság
- hányinger (émelygés)
- hányás
- sárgaság
- hasi fájdalom

A következő mellékhatásokat Viramune-nal kezelt betegek észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- fejfájás
- hányinger (émelygés)
- hányás
- hasi fájdalom
- híg széklet (hasmenés)
- májgyulladás (hepatitisz)
- kimerültség
- láz
- kóros májfukciós próbák

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, amelyre bőrkiütés, az arc feldagadása, nehézlégzés (hörgőgörcs) vagy anafilaxiás sokk jellemző
- a vörösvértestszám csökkenése (anémia)
- a bőr sárgára színeződése (sárgaság, ikterusz)
- súlyos és életveszélyes bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- csalákiütés (urtikária)
- a bőr alatti szövet vizenyős duzzanata (angioödéma)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom (mialgia)
- csökkent foszforszint a vérben
- vérnyomásemelkedés

Ritka (1 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hirtelen fellépő, heves májgyulladás (fulmináns hepatitisz)
- általános tünetekkel járó gyógyszerreakció (gyógyszerreakció eozinofíliával és szisztémás tünetekkel)

A Viramune belsőleges szuszpenzió és más antiretrovirális szerek egyidejű alkalmazása során a következő szövődményekről is beszámoltak:

- a vörösvértestek vagy a vérlemezkék számának csökkenése;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- a bőr csökkent vagy kóros érzékenysége.

Ezek a mellékhatások más antiretrovirális szerek alkalmazása során gyakran észlelhetők, így ezeknek a gyógyszereknek a Viramune belsőleges szuszpenzióval való kombinációjakor is jelentkezhetnek. Mindazonáltal ezeket a mellékhatásokat szinte biztosan nem a Viramune idézi elő.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Előfordulhat a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia); ez gyermekeken gyakoribb. A vörösvérsejtek számának csökkenése („vérszegénység”) is összefüggésben állhat a nevirapin-

kezeléssel – ez is gyakrabban észlelhető gyermekeken. A bőrkiütéses tünetekhez hasonlóan, kérjük, számoljon be orvosának minden mellékhatásról.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő („EXP.:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszert a palack felbontásától számított 6 hónapon belül fel kell használni.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viramune?

- A készítmény hatóanyaga a nevirapin, 5 milliliterenként 50 mg nevirapin (hemihidrát formájában).
- Egyéb összetevők:
 - karbomer
 - metil-parahidroxibenzoát
 - propil-parahidroxibenzoát
 - szorbit
 - szaccharóz
 - poliszorbát 80
 - nátrium-hidroxid
 - víz.

Milyen a Viramune külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Viramune belsőleges szuszpenzió fehér vagy csaknem fehér színű, homogén szuszpenzió.

A Viramune belsőleges szuszpenzió 240 ml szuszpenziót tartalmazó, perorális alkalmazásra szánt műanyag palackban kerül forgalomba.

A Viramune 200 mg-os tablettaként is kapható nagyobb gyermekek és felnőttek számára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára
Viramune 400 mg retard tabletta
nevirapin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viramune és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viramune az úgynevezett antiretrovirális szerek csoportjába tartozik és a Humán Immundeficiencia vírus (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgál.

A gyógyszer hatóanyaga a nevirapin. A nevirapin a nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k) csoportjába tartozik. A reverz transzkriptáz egy olyan enzim, amelyre a HIV-vírusnak szüksége van a szaporodáshoz. A nevirapin megakadályozza a reverz transzkriptáz működését. A reverz transzkriptáz működésének megakadályozásával a Viramune segíti a HIV-1 fertőzés kezelését.

A Viramune a (HIV-1)-fertőzött serdülők és mindazon három éves vagy idősebb gyermekek kezelésére javallt, akik le tudják nyelni a tablettát. A Viramune tablettát más antiretrovirális szerekkel kombinálva kell szednie. Kezelőorvosa az Önnek legmegfelelőbb gyógyszereket fogja javasolni.

A Viramune retard tabletta szedését kizárólag egy másik gyógyszerformájú Viramune-nal (azonnali hatóanyag-leadású tabletta vagy belsőleges oldat) történő kétételes bevezető kezelést követően szabad elkezdni, kivéve, ha jelenleg is szed Viramune-t és most erről állítják át a retard tabletta formára.

A Viramune-t az Ön gyermeke számára írták föl, ezért kérjük, hogy az ebben a betegtájékoztatóban leírt információkat tekintse úgy, hogy azok az Ön gyermekére vonatkoznak (olvasáskor az „Ön” szó helyett az „Ön gyermeke” értendő).

2. Tudnivalók a Viramune szedése előtt

Ne szedje a Viramune-t

- ha allergiás a nevirapinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére (lásd a 6. pontban)
- ha Ön korábban már szedett Viramune-t, és a kezelést a következők miatt kellett leállítani:
 - súlyos bőrkiütés
 - bőrkiütés egyéb tünetekkel, pl.
 - láz

- hólyagképződés
- szájfekélyek
- szemgyulladás
- az arc feldagadása
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj
- izom- vagy ízületi fájdalom
- általános rossz közérzet
- hasi fájdalom
- túlérzékenységi (allergiás) reakciók
- májgyulladás
- ha Önnek súlyos májbetegsége van
- ha korábban a májenzimértékek megváltozása miatt kellett abbahagynia a Viramune szedését
- ha közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövény-tartalmú készítményt szed. Ez a gyógynövény felfüggesztheti a Viramune megfelelő hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viramune szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Viramune-kezelés első 18 hetében rendkívül fontos, hogy Ön és kezelőorvosa figyeljék a máj- vagy bőrreakciók jeleit. Ezek akár súlyossá is válhatnak és életveszélyesek lehetnek. Az ilyen reakció kialakulása leginkább a kezelés első 6 hetében veszélyezteti Önt.

Felléphet bőrkiütés vagy túlérzékenység (allergiás reakciók, amelyek bőrkiütés formájában jelentkeznek) a következő mellékhatások kíséretében:

- láz,
- hólyagképződés,
- szájfekélyek,
- szemgyulladás,
- arc feldagadása,
- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő,
- légszomj,
- izom- vagy ízületi fájdalom,
- általános rossz közérzet,
- hasi fájdalom.

Ezek a reakciók esetenként életveszélyeseknek bizonyulhatnak vagy halálhoz vezethetnek, ezért jelentkezésük esetén AZONNAL ABBA KELL HAGYNIA A VIRAMUNE SZEDÉSÉT ÉS MINDENKÉPPEN ORVOSHOZ KELL FORDULNIA.

Ha csupán enyhe bőrkiütés jelentkezik bármilyen más reakció nélkül, akkor kérjük, azonnal tájékoztassa erről orvosát, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Viramune szedését.

Ha a következő, májkárosodásra utaló tüneteket észleli:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- sárgaság,
- hasi fájdalom,

azonnal abba kell hagynia a Viramune szedését, és orvoshoz kell fordulnia.

Ha a Viramune szedésének ideje alatt súlyos májkárosodás, súlyos bőrreakció vagy túlérzékenységi reakció lép fel, akkor KIZÁRÓLAG orvosa javaslatára vegyen be ismét Viramune-t!

A Viramune-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Különösen fontos ez a kezelés első 14 napján (bővebben lásd a „Hogyan kell szedni a Viramune-t?” című részt).

A következő esetekben fokozott a májkárosodás kockázata:

- nők esetében
- B- vagy C-hepatitiszes betegek esetében

- kóros májfunkciós értékek esetén
- azoknál a korábban nem kezelt betegeknél, akiknél a Viramune-kezelés elkezdésekor magasabb volt a CD4-sejtszám (nők esetében több mint 250 sejt/mm³, férfiak esetében több mint 400 sejt/mm³)
- azoknál a korábban kezelt betegeknél, akiknél a plazmában kimutatható a HIV-1 vírusterhelés és magasabb a CD4-sejtszámuk a Viramune-kezelés elkezdésekor (nőknél több mint 250 sejt/mm³, férfiaknál több mint 400 sejt/mm³).

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekből, akiknek kórtörténetében (az AIDS-szel összefüggő) opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (az az állapot, amikor az immunrendszer az egészséges testszövetet támadja meg) is előfordulhatnak a HIV-ellenes kezelés megkezdése után. Autoimmun betegségek előfordulhatnak több hónappal a kezelés megkezdése után. Ha fertőzésnek vagy bármilyen egyéb betegségnek a tüneteit észleli, mint pl. izomgyengeség, a karok és a lábak kezdődő gyengesége, mely átterjed a törzsre, szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás, kérjük azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy a szükséges ellátásban részesüljön.

Kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegekből megváltozhat a testzsír eloszlása. Ha ilyen jellegű változásokat észlel, forduljon orvosához (lásd a 4. „*Lehetséges mellékhatások*” című pontot).

Egyes, kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél úgynevezett oszteonekrózis (a csontok vérellátásának megszűnése miatt kialakuló csontszövetelhalás) jelentkezhet. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer nagyfokú gyengesége és a magasabb testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Ha Ön egyidejűleg nevirapint és zidovudint is szed, tájékoztassa kezelőorvosát, mert szükséges lehet az Ön fehérvérsejtszámának ellenőrzése.

Ne szedje a Viramune-t orvosi diagnózis nélkül, ha úgy gondolja, hogy HIV-fertőzésen eshetett át, hacsak nem diagnosztizálják Önnél a HIV-fertőzést és a kezelőorvosa ezt a gyógyszert írja elő.

A Viramune alkalmazása során jelentkező bőrkiütések kezelésére nem szabad prednizolont használni.

Amennyiben Ön a Viramune-kezelés alatt egyidejűleg szájon át szedhető fogamzásgátló gyógyszert (tablettát) szed vagy más hormonális születés-szabályozó módszerrel él, további fogamzásgátló eljárásokat is kell alkalmaznia, pl. ilyen a barrier-elvű fogamzásgátló módszerek alkalmazása (pl. óvszer használata) – így nem eshet teherbe és a HIV-fertőzés átvitelének kockázata is csökken. Ha a menopauzát követően Ön hormonkészítményt szed, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert kezdi el alkalmazni.

Ha tuberkulózis kezelésére rifampicint szed vagy azt írták fel Önnek, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert a Viramune-nal együtt kezdi el alkalmazni.

A Viramune retard tablettá vagy a tablettá darabjai esetenként megjelenhetnek a székletben. Ez tűnhet egész tablettának is, de nem befolyásolja a nevirapin hatását.

Gyermekek és serdülők

A Viramune 400 mg retard tablettát akkor szedheti gyermek, ha

- ≥ 8 éves és a testtömege legalább 43,8 kg
- 3 évesnél idősebb, de 8 évesnél fiatalabb, és a testtömege legalább 25 kg

- a testfelszíne legalább 1,17 négyzetméter

Kisebb gyermekeknek belsőlegesen oldat áll rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek és a Viramune

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztatnia kell orvosát minden gyógyszerről, amit szed, mielőtt elkezdi szedni a Viramune-t. Orvosának a Viramune szedésének ideje alatt ellenőriznie kell, hogy az Ön többi gyógyszere megfelelően hat-e, és szükség esetén változtat az adagoláson. A többi, Viramune-nal együtt szedendő HIV-gyógyszer betegtájékoztatóit is gondosan el kell olvasnia.

Különösen fontos tájékoztatnia orvosát arról, ha Ön a következők bármelyikét szedi vagy szedte a közelmúltban:

- orbáncfű-készítmény (*Hypericum perforatum*, depresszió kezelésére használatos szer)
- rifampicin (a tbc gyógyszere)
- rifabutin (a tbc gyógyszere)
- makrolid antibiotikumok, pl. klaritromicin (bakteriális fertőzések elleni gyógyszer)
- flukonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- ketokonazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- itraconazol (gombás fertőzés elleni gyógyszer)
- metadon (heroin és más kábítószer elvonására használatos gyógyszer)
- warfarin (vérárvadást gátló)
- hormonális fogamzásgátlók (pl. „antibébi” tabletta)
- indinavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- atazanavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- lopinavir/ritonavir (HIV-ellenes gyógyszerek)
- fozamprenavir (HIV-ellenes gyógyszer)
- efavirenz (HIV-ellenes gyógyszer)
- etravirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- rilpivirin (HIV-ellenes gyógyszer)
- zidovudin (HIV-ellenes gyógyszer)
- elvitegravir/kobicisztát (HIV-ellenes gyógyszerek)

Ha Ön ezeket együtt szedi, orvosa gondosan ellenőrzi mind a Viramune, mind az egyidejűleg szedett gyógyszerek hatásait.

Az étel és az ital hatása a Viramune-ra

A Viramune korlátozás nélkül vehető be ételekkel/italokkal.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatején keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viramune szedése mellett kimerültséget tapasztalhat. Elővigyázatosság szükséges gépjárművezetés, gépek vagy szerszámok kezelése esetén. Ha kimerültséget észlel, tartózkodnia kell az olyan, esetleg veszélyes tevékenységek végzésétől, mint a gépjárművezetés és a gépek vagy szerszámok kezelése.

A Viramune laktózt tartalmaz

A Viramune retard tabletta laktózt (tejcukrot) tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Viramune-t?

Nem szedheti a Viramune-t önmagában. Legalább másik két antiretrovirális szerrel együtt kell szednie. Orvosa az Önnek legjobban megfelelő gyógyszereket fogja javasolni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek:

A felnőttek szokásos adagja 200 mg Viramune tabletta naponta egyszer az első 14 napon („bevezető” periódus). A Viramune 200 mg tabletta külön, a bevezető kezelésre szolgáló csomagolásban áll rendelkezésre. A 14 nap elteltével a szokásos adag egy 400 mg retard tabletta naponta egyszer.

Nagyon fontos, hogy az első 14 napon („bevezető” periódus) csak egy tabletta Viramune-t szedjen. Ha ezen időszak alatt bőrkiütés jelentkezik, ne kezdje el szedni a Viramune retard tablettát, hanem forduljon orvoshoz.

Kimutatták, hogy a 14 napos „bevezető” periódus csökkenti a bőrkiütés kockázatát.

Azokat a betegeket, akik már szedik az azonnali hatóanyag-leadású tablettát vagy a belsőlegesszuszpenziót, bevezető periódus nélkül át lehet állítani a retard tablettára.

Mivel a Viramune-t mindig más HIV-ellenes antiretrovirális szerekkel együtt kell szedni, gondosan kell követnie az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó utasításokat is. Ezek a gyógyszer dobozába csomagolt betegtájékoztatóban találhatók.

A Viramune belsőleges oldat formájában (minden korcsoportú, testtömegű és testfelületű (BSA) beteg számára) is rendelkezésre áll.

A Viramune-t mindaddig szednie kell, amíg ezt a kezelőorvos szükségesnek tartja.

Amint azt a „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*” című szakaszban már kifejtettük, a kezelés ideje alatt orvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön májműködését, valamint azt, hogy nem jelentkeztek-e mellékhatások (pl. bőrkiütés). Az ellenőrző vizsgálatok eredményétől függően a kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg szünetelteti, vagy végleg leállítja a Viramune alkalmazását. A kezelőorvos a későbbiekben dönthet úgy, hogy a korábbiánál alacsonyabb dózissal kezdik újra a kezelést.

Ha Önnek bármilyen fokú máj- vagy vesekárosodása van, a Viramune 200 mg azonnali hatóanyag-leadású tablettát vagy a Viramune 50 mg/5 ml belsőleges oldatot kell alkalmazni.

A Viramune retard tabletta kizárólag szájon át alkalmazható. Ne rágja szét a retard tablettát. A Viramune retard tabletta bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha az előírtnál több Viramune-t vett be

Soha ne vegyen be az orvosa által előírtnál, illetve ebben a tájékoztatóban említetttnél több Viramune-t. Egyelőre kevésbé ismertek a Viramune-túladagolás következményei. Forduljon orvoshoz, ha a szükségesnél több Viramune-t vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Viramune-t

Igyekezzen rendszeresen szedni a Viramune tablettát. Ha elfelejtett bevenni egy adagot és azt a gyógyszerbevitel szokásos idejéhez képest 12 órán belül észleli, akkor azt vegye be, amint lehet. Ha

az adag kimaradását a gyógyszerbevétel szokásos idejéhez képest több mint 12 órával később veszi észre, akkor csak a következő adagot vegye be, a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Viramune szedését

A rendszeresen és az előírt adagban szedett Viramune:

- nagymértékben fokozza a kombinációs antiretrovirális kezelés hatékonyságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy HIV-fertőzése az antiretrovirális gyógyszereivel szemben ellenállóvá váljon.

Rendkívül fontos, hogy kezelőorvosa utasításait pontosan betartva folyamatosan szedje a Viramune tablettát, és ezt csak orvosi javaslatra hagyja abba.

Ha 7 napnál hosszabb ideig nem vett be Viramune tablettát, a kezelés elkezdéséhez hasonlóan, ismét szükséges a 14 napos „bevezető” kezelés a Viramune tablettával (lásd fentebb) és csak ez után szabad ismét visszatérni a Viramune retard tabletták napi egyszeri dózisához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-kezelés során előfordulhat testtömeg-növekedés valamint a vérzsír- és vércukorszint megemelkedése. Ezek részben a megjavult egészségi állapothoz és az életmódhoz köthetők, a vérzsírok esetében pedig olykor magukhoz a HIV-ellenes gyógyszerekhez. Kezelőorvosa vizsgálja fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amint azt a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban már kifejtettük, a Viramune legfontosabb mellékhatása a súlyos-életveszélyes bőrkiütés és a súlyos májkárosodás. Ezek a reakciók zömmel a Viramune-kezelés első 18 hetében jelentkeznek, ezért ez idő alatt rendkívül fontos a gondos orvosi ellenőrzés.

Ha bőrkiütést észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához!

A bőrkiütés általában enyhe-közepesen súlyos lefolyású. Mindazonáltal néhány betegnél a bőrkiütés hólyagképződéssel társul, lehet súlyos-életveszélyes (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis), sőt halált okozó bőrelváltozás is kifejlődhet. Mind a súlyos, mind az enyhe/közepesen súlyos bőrkiütések zömmel a kezelés első 6 hetében jelentkeznek.

Ha bőrkiütést észlel és az rosszuléttel társul, azonnal hagyja abba a Viramune tabletták szedését, és azonnal keresse fel orvosát.

Túlérzékenységi (allergiás) reakció is kialakulhat. Ezek a reakciók anafilaxia (az allergiás reakció súlyos formája) formájában az alábbi tünetek valamelyikével jelentkezhetnek:

- bőrkiütés
- az arc feldagadása
- nehézlégzés (hörgőgörcs)
- anafilaxiás sokk

A túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek bőrkiütés formájában is a következő mellékhatásokkal:

- láz
- hólyagképződés a bőrön
- a szájnyálkahártya kifeléyesedése
- szemgyulladás
- az arc feldagadása

- a szervezet egészére kiterjedő vizenyő
- légszomj
- izom- vagy ízületi fájdalom
- a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia)
- általános rossz közérzet
- súlyos máj- vagy veseproblémák (máj- vagy veseelégtelenség).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha bőrkiütést észlel, vagy túlérzékenységi (allergiás) reakció bármilyen jelét tapasztalja. Ezek a reakciók életveszélyesek is lehetnek.

Viramune-nal kezelt betegeknél májműködési zavarokat jelentettek. Ezek közé tartozik a májgyulladás (hepatitisz), ami lehet hirtelen kialakuló és igen súlyos („fulmináns”) májgyulladás és májelégtelenség. Mindkettő halálos kimenetelű is lehet.

Ha a májkárosodás következő klinikai tüneteit észleli, forduljon kezelőorvosához:

- étvágytalanság
- hányinger (émelygés)
- hányás
- sárgaság
- hasi fájdalom

A következő mellékhatásokat Viramune 200 mg tablettával kezelt betegek észlelték a 14 napos bevezető periódusban:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés
- láz
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger
- laza széklet (hasmenés)
- kimerültség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- allergiás reakciók: bőrkiütés, az arc feldagadása, nehézlégzés (hörgőgörcs) vagy anafilaxiás sokk
- általános tünetekkel járó gyógyszerreakció (gyógyszerreakció eozinofiliával és a szervezet egészét érintő tünetekkel)
- a máj hirtelen kialakuló és intenzív gyulladása (fulmináns hepatitisz)
- súlyos és életveszélyes bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- sárgaság
- csalánkiütés
- bőr alatti folyadékfelszaporodás (angioneurotikus ödéma)
- hányás
- izomfájdalom
- ízületi fájdalom
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (granulocitopénia)
- kóros májfunkciós értékek
- csökkent foszforszint a vérben
- vérnyomásemelkedés

Ritka (1 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májgyulladás (hepatitisz)
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia, vérszegénység)

Az alábbi mellékhatásokat a fenntartó fázisban naponta egyszer Viramune retard tablettát szedő betegeknel észlelték:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger
- májgyulladás (hepatitisz)
- kimerültség
- kóros májfunkciós értékek
- láz
- hányás
- laza széklet (hasmenés)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- allergiás reakciók: bőrkiütés, az arc feldagadása, nehézlégzés (hörgőgörcs) vagy anafilaxiás sokk
- általános tünetekkel járó gyógyszerreakció (gyógyszerreakció eozinofiliával és a szervezet egészét érintő tünetekkel)
- a máj hirtelen kialakuló és intenzív gyulladása (fulmináns hepatitisz)
- súlyos és életveszélyes bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia, vérszegénység)
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (granulocitopénia)
- sárgaság
- csalánkiütés
- bőr alatti folyadékfelszaporodás (angioneurotikus ödéma)
- izomfájdalom
- ízületi fájdalom
- csökkent foszforszint a vérben
- vérnyomásemelkedés

A Viramune tablettá és más antiretrovirális szerek egyidejű alkalmazása során a következő szövödményekről is beszámoltak:

- a vörösvértestek vagy a vérlemezkék számának csökkenése;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- a bőr csökkent vagy kóros érzékenysége.

Ezek a mellékhatások más antiretrovirális szerek alkalmazása során gyakran észlelhetők, így ezeknek a gyógyszereknek a Viramune-nal való kombinációjakor is jelentkezhetnek. Mindazonáltal ezeket a mellékhatásokat szinte biztosan nem a Viramune idézi elő.

További mellékhatások gyermekeknel és serdülőknél

Előfordulhat a fehérvérsejtszám csökkenése (granulocitopénia); ez gyermekeken gyakoribb. A vörösvérsejtek számának csökkenése („vérszegénység”) is összefüggésben állhat a nevirapin-kezeléssel – ez is gyakrabban észlelhető gyermekeken. A bőrkiütéses tünetekhez hasonlóan, kérjük, számoljon be orvosának minden mellékhatásról.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnel bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Viramune-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, buborékcsomagoláson vagy palackon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Viramune-t a palack felbontásától számított 2 hónapon belül fel kell használni.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viramune?

- A készítmény hatóanyaga a nevirapin. Egy tablettát 400 mg nevirapint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: laktóz(-monohidrát formájában), hipromellóz, sárga vas-oxid, magnézium-sztearát.

Milyen a Viramune külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Sárga, ovális, mindkét oldalán domború retard tablettát. A retard tablettát 9,3 × 19,1 mm nagyságú, egyik oldalán V04, a másik oldalán a cég logója látható mélynyomással. A Viramune 400 mg retard tablettát buborékcsomagolásban kerül forgalomba, egy doboz 30 vagy 90 retard tablettát tartalmaz. A Viramune 400 mg retard tablettát tartalmazó palackban is forgalomba kerül. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Viramune belsőleges oldat és tablettát formájában is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.