

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viramune 200 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (*nevirapinum*) (bezūdens).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 318 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes. Vienā pusē ir gravējums “54 193”, kurš sadalīts ar svītriņu uz pusēm kā ”54” un ”193”. Otrā pusē ir uzņēmuma logo. Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Viramune ir paredzēts lietošanai kombinētas antiretrovirālas terapijas sastāvā HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, pusaudžiem un visa vecuma bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vislielākā pieredze ar Viramune ir kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Turpmākas terapijas izvēle pēc Viramune jāpamato ar klīnisku pieredzi un rezistences pārbaudi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Viramune drīkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

#### Devas

##### *Pacienti no 16 gadu vecuma*

Ieteicamā Viramune deva ir viena 200 mg tablete dienā pirmajās 14 dienās (ir konstatēts, ka šis sākotnējais periods jāievēro, lai samazinātu izsitumu biežumu), pēc tam ordinē pa vienai 200 mg tabletei divas reizes dienā kombinācijā ar vismaz diviem papildus antiretrovirāliem līdzekļiem.

Ja aizmirstās devas fakts ir konstatēts 8 stundu laikā, pacientam deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja ir pagājušas vairāk kā 8 stundas no vajadzīgā brīža, pacientam jālieto jau nākošā deva paredzētajā laikā.

##### *Devas korekcijas apsvērumi*

Pacientiem, kuriem 14 dienu ievadperiodā, lietojot pa 200 mg dienā, rodas izsitumi, Viramune devu drīkst palielināt tikai pēc izsitumu izzušanas. Lokalizēti izsitumi rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zāļu lietošanu pa 200 mg reizi dienā nedrīkst turpināt ilgāk par 28 dienām, kad iespējamā pārāk mazas devas un rezistences riska dēļ jāmeklē alternatīva terapija.

Pacienti, kuri pārtrauc nevirapīna lietošanu uz vairāk nekā 7 dienām, jāatsāk zāļu lietošana ar ieteikto divu nedēļu ievadperiodu.

Var rasties toksiska iedarbība, kuras dēļ jāpārtrauc ārstēšana ar Viramune (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar nieru funkcijas traucējumiem, kam nepieciešama dialīze, tiek rekomendēta papildus 200 mg nevirapīna deva pēc katras dialīzes. Pacienti ar  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min nav nepieciešama devas korekcija, skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nevirapīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh-C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Augstāk minētā Viramune 200 mg tablešu dozēšanas shēma ir derīga lielākiem bērniem, īpaši pusaudžiem, jaunākiem par 16 gadiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg vai kuru ķermeņa virsmas laukums pēc Mostellera formulas pārsniedz 1,25 m<sup>2</sup>. Bērniem šajā vecuma grupā, kuru ķermeņa masa ir zem 50 kg vai kuru ķermeņa virsmas laukums mazāks par 1,25 m<sup>2</sup>, pieejama iekšķīgi lietojama suspensija, kuru var dozēt atbilstoši ķermeņa masai vai ķermeņa virsmas laukumam (lūdzu skatīt zāļu aprakstu Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai).

#### Bērni līdz 3 gadu vecumam

Pacienti līdz 3 gadu vecumam un visām pārējām vecuma grupām ir pieejama tūlītējas darbības suspensija iekšķīgai lietošanai (lūdzu skatīt atbilstošu zāļu aprakstu).

#### Lietošanas veids

Tabletēm jāuzdzer šķidrums, tās nedrīkst sasmalcināt vai košļāt. Viramune var lietot gan ēšanas laikā, gan neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atkārtota ordinēšana pacientiem, kuriem bijis nepieciešams ilgstošs pārtraukums stipri izteiktu izsitumu, izsitumu un paaugstinātas jutības reakciju vai klīniska hepatīta dēļ nevirapīna lietošanas laikā.

Pacienti ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C), kā arī gadījumos, kad pirms terapijas ASAT vai ALAT pārsniedz 5 ULN (5 normas augšējās robežas), terapiju drīkst sākt tikai tad, kad ASAT/ALAT stabilizējas zem 5 ULN (5 normas augšējās robežas).

Atkārtota nozīmēšana pacientiem, kuriem iepriekšējā nevirapīna lietošanas reizē ASAT vai ALAT > 5 ULN (5 normas augšējās robežas) un agrāk, atkārtoti ordinējot nevirapīnu, novērotas aknu funkcijas novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem, jo var pazemināties nevirapīna plazmas koncentrācija un samazināties tā klīniskā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Viramune drīkst lietot tikai kopā ar vismaz 2 citiem antiretrovirāliem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Viramune nedrīkst lietot kā vienīgo antiretrovirālo līdzekli, jo monoterapija ar jebkuru antiretrovirālo līdzekli izraisa vīrusa rezistenci.

**Pirmās 18 terapijas nedēļas ar nevirapīnu ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra pacienta kontrole, lai izslēgtu iespējamo smago un dzīvību apdraudošo ādas reakciju parādīšanos (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) gadījumus un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN)) un smagu hepatītu/aknu mazspēju. Vislielākais aknu un ādas reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr, jebkura aknu bojājuma risks turpinās ilgāk par šo periodu un monitorēšana jāturpina ar nelieliem intervāliem. Sieviešu dzimums un paaugstināts CD4 šūnu skaits ( $>250/\text{mm}^3$  pieaugušām sievietēm un  $>400/\text{mm}^3$  pieaugušiem vīriešiem), uzsākot nevirapīna terapiju, palielina aknu blakusparādību risku, ja pacientam ir konstatēta HIV-1 RNS vīrusu koncentrācijā plazmā  $\geq 50$  kopijām/ml nevirapīna terapijas sākumā. Tā kā nopietna un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte tika novērota kontrolētos un nekontrolētos pētījumos pārsvarā pacientiem ar HIV-1 vīrusu koncentrāciju plazmā 50 kopijas/ml vai vairāk, nevirapīna terapiju nedrīkst sākt pieaugušām sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs  $250$  šūnas/ $\text{mm}^3$  vai pieaugušiem vīriešiem ar CD4 šūnu skaitu virs  $400$  šūnas/ $\text{mm}^3$ , kuriem plazmā ir konstatēta HIV-1 RNS, kamēr vien ieguvums nepārspēj risku. Dažos gadījumos aknu bojājums ir progresējis, neskatoties uz ārstēšanas pārtraukšanu. Pacientiem, kuriem attīstās hepatīta pazīmes vai simptomi, smagas ādas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcijas, jāpārtrauc nevirapīna lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Nevirapīnu nedrīkst atsākt pēc smagām aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

**Stingri jāievēro devas, īpaši 14 dienu sākuma periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

#### Ādas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, galvenokārt pirmo 6 terapijas nedēļu laikā novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot nāves gadījumus. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermālu nekrolīzi un paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem, konstitucionālām izmaiņām un orgānu traucējumiem. Pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā pacients intensīvi jākontrolē. Pacienti uzmanīgi jākontrolē, ja parādās izolēti izsitumi. Ārstēšana ar nevirapīnu ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās stipri izteikti izsitumi, vai izsitumi, kam pievienojas konstitucionāli simptomi (piemēram, drudzis, bullu veidošanās, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, muskuļu vai locītavu sāpes vai vispārējs vājums), ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi. Nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās paaugstinātas jutības reakcijas (izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem vienlaikus ar orgānu traucējumiem, piemēram, hepatītu, eozinofiliju, granulocitopēniju un nieru disfunkciju), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Viramune ordinēšana devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, var palielināt ādas reakciju, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes, biežumu un smagumu.

Pacientiem, kam Viramune lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Ir zināms, ka, lietojot kopā ar prednizonu ( $40$  mg/dienā pirmo 14 ārstēšanas dienu laikā ar Viramune), ar nevirapīnu saistīto izsitumu biežums nesamazinājās, izsitumu pastiprināšanās varēja būt saistīta ar nevirapīna terapiju pirmo 6 nedēļu laikā.

Ir identificēti daži nopietnu ādas reakciju attīstības riska faktori, tie ir  $200$  mg dienā sākumdevas neievērošana, uzsākot ārstēšanas kursu, un novilcināta konsultācija ar ārstu, parādoties sākotnējiem

simptomiem. Sievietēm ir augstāks izsitumu attīstības risks nekā vīriešiem, lietojot nevirapīnu vai nevirapīnu nesaturošu terapiju.

Pacienti jāinformē, ka vislielākā nevirapīna toksicitāte saistīta ar izsitumiem. Pacientiem jāzina, ka, parādoties jebkādiem izsitumiem, nekavējoties jāinformē ārsts, pēc sākotnējo izsitumu parādīšanās ārsta konsultāciju nekādā gadījumā nevajag novilcināt. Lielākajā daļā gadījumu ar nevirapīnu lietošanu saistītie izsitumi parādās pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tāpēc pacientu šajā periodā rūpīgi jānovēro, lai varētu konstatēt izsitumu parādīšanos. Pacients jāinformē, ka, parādoties izsitumiem, divu pirmo terapijas nedēļu laikā, nedrīkst paaugstināt devu, kamēr izsitumi neizzūd. 200 mg dienas devu nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu, sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Jebkuram pacientam ar izteiktiem izsitumiem vai izsitumiem kopā ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, bulloziem izsitumiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, muskuļu vai locītavu sāpēm vai vispārēju vājumu, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Šādiem pacientiem nevirapīna lietošanu nedrīkst atsākt.

Ja ir aizdomas, ka izsitumi pacientiem saistīti ar nevirapīna lietošanu, jāveic aknu funkcijas pārbaudes tests. Pacientiem ar mērenu un smagu enzīmu paaugstināšanos (ASAT vai ALAT > 5 ULN), ilgstoši jāpārtrauc nevirapīna lietošana.

Ja parādās paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem un konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artralģiju, mialģiju un limfadenopātiju, un iesaistās orgānu traucējumi, piemēram, hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija, nevirapīna terapija vienmēr jāpārtrauc, un to nedrīkst atjaunot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Aknu reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu hepatotoksicitāti, ieskaitot fatālu, akūtu hepatītu. Pirmās 18 terapijas nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama rūpīga uzraudzība. Vislielākais aknu reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr risks saglabājas arī pēc šī perioda, tāpēc monitorēšana pastāvīgos laika intervālos jāturpina visu terapijas laiku.

Pacientiem, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Paaugstināts ASAT vai ALAT līmenis ( $\geq 2,5$  ULN (2,5 normas augšējās robežas)) un/vai vienlaikus B un/vai C hepatīts antiretrovirālās terapijas sākumā saistīts ar lielāku aknu blakusparādību risku vispārējās antiretrovirālās terapijas laikā, ieskaitot terapijas shēmas ar nevirapīnu.

Iepriekš neārstētām sievietēm ar paaugstinātu CD4 šūnu skaitu nevirapīna terapijas sākumā ir paaugstināts aknu blakusparādību risks. Sievietēm ir trīsreiz lielāks simptomātisku, bieži ar izsitumiem saistītu aknu notikumu risks nekā vīriešiem (5,8% salīdzinot ar 2,2%), un abu dzimumu iepriekš neārstētiem pacientiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un ar palielinātu CD4 šūnu skaitu, uzsākot nevirapīna lietošanu, ir palielināts simptomātisku aknu notikumu risks. Retrospektīvā pārskatā, pārsvarā par pacientiem ar HIV-1 vīrusu slodzi 50 vai vairāk kopiju/ml plazmā, sievietēm ar CD4 šūnu skaitu > 250 šūnām/mm<sup>3</sup> bija 12 reizes augstāks simptomātisku aknu blakusparādību risks, salīdzinot ar sievietēm, kurām CD4 šūnu skaits bija < 250 šūnām/mm<sup>3</sup> (11,0% salīdzinot ar 0,9%). Palielinātu risku konstatēja vīriešiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un CD4 šūnu skaitu > 400 šūnām/mm<sup>3</sup>, salīdzinot ar vīriešiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija < 400 šūnām/mm<sup>3</sup> (6,3% salīdzinot ar 1,2%). Šis palielinātais toksicitātes risks, pamatojoties uz CD4 skaita sliekšņiem, netika konstatēts pacientiem ar nenosakāmu HIV-1 vīrusu slodzi plazmā (<50 kopiju/ml).

Pacienti jāinformē, ka aknu reakcijas ir nozīmīgākā nevirapīna toksicitāte, un tāpēc pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā nepieciešama stingra kontrole. Pacienti jāinformē, ka simptomu parādīšanās gadījumā, kas norāda uz hepatītu, jāapsver nevirapīna pārtraukšana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana, ieskaitot aknu funkcionālo testu pārbaudi.

### Aknu darbības uzraudzība

Pirms nevirapīna ārstēšanas uzsākšanas un terapijas laikā ar noteiktiem intervāliem jāveic klīniskās bioķīmijas testi, ieskaitot aknu funkcijas testus.

Ir ziņots par novirzēm aknu funkcijas testos nevirapīna lietošanas laikā, dažreiz terapijas pirmajās nedēļās.

Bieži aprakstīta asimptomātiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, un tās dēļ nav bijis nepieciešams pārtraukt nevirapīna lietošanu. Asimptomātiska GGT paaugstināšanās nav kontrindikācija terapijas turpināšanai.

Aknu testi jākontrolē ik pēc divām nedēļām pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā, trešajā mēnesī un pēc tam pārbaudes jāveic regulāri. Aknu testi jāpārbauda, ja pacientam parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par hepatītu un/vai paaugstinātu jutību.

Ja pirms terapijas vai tās laikā ASAT vai ALAT  $\geq 2,5$  ULN, tad aknu testi jākontrolē biežāk, regulāru klīnisku vizīšu laikā. Nevirapīnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ASAT vai ALAT pirms terapijas pārsniedz 5 ULN, kamēr ASAT/ALAT nestabilizējas  $< 5$  ULN (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstam un pacientam jābūt piesardzīgam, lai konstatētu hepatīta pirmās pazīmes, tās var būt anoreksija, slikta dūša, dzelte, bilirubīnūrija, aholiski izkārnījumi, hepatomegālija vai aknu sāpīgums. Pacients jāinformē, ka, parādoties šiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.

**Ja terapijas laikā ASAT vai ALAT palielinās  $> 5$  ULN, nevirapīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja ASAT vai ALAT atgriežas līdz pamatrādītājam un pacientam nav klīnisku hepatīta, izsitumu, konstitucionālu traucējumu vai orgānu bojājumu pazīmju vai simptomu, individuāli izvērtējot, var būt iespējams atsākt nevirapīna lietošanu, sākumā ordinējot pa 200 mg/dienā 14 dienas, turpinot ar 400 mg dienā. Šajos gadījumos nepieciešama biežāka aknu kontrole. Ja aknu funkcijas traucējumi atkārtojas, nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc.**

**Ja parādās klīnisks hepatīts, kam raksturīga anoreksija, slikta dūša, vemšana, dzelte UN laboratorijas testu rezultāti (kā piemēram, mērenas vai smagas aknu funkcijas novirzes, neskaitot GGT), nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc. Viramune nedrīkst atkārtoti ordinēt pacientiem, kam nevirapīna lietošanas ilgstoša atsaukšana bija nepieciešama nevirapīna izraisīta klīniskā hepatīta dēļ.**

### Aknu slimības

Viramune drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar smagām aknu pamatslimībām, nav pierādīta. Viramune ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Farmakokinētisko pētījumu rezultāti liecina, ka jāievēro piesardzība, ja nevirapīnu ordinē pacientiem ar mērenu aknu disfunkciju (Child-Pugh B). Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu aknu blakusparādību risks. Ja pacients vienlaikus lieto antivirālu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu iepazīstieties ar atbilstošu produktu informāciju.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tajā skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovirālas terapijas laikā palielinās aknu funkcijas traucējumu biežums, uzraudzība jāveic atbilstoši standarta praksei. Ja šādiem pacientiem pasliktinās aknu slimība, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

## Citi brīdinājumi

Pēc ekspozīcijas profilakse: ir ziņots, ka ar HIV-neinficētiem indivīdiem, kuri saņēma daudzkārtīgas Viramune devas pēc-ekspozīcijas-profilaksē (PEP), novēroja smagu hepatotoksicitāti, ieskaitot aknu mazspēju ar nepieciešamu transplantāciju; lietošana nebija aprobēta. Viramune lietošana specifiskā PEP pētījumā nav izvērtēta, īpaši attiecībā uz ārstēšanās ilgumu, un tādēļ ir ļoti neieteicama.

Nevirapīns kombinētajā terapijā nav ārstniecības līdzeklis HIV-1 infekcijas gadījumā; pacientiem var turpināties HIV-1 infekcijas progresēšana, ieskaitot oportūnistiskās infekcijas.

Hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, izņemot Depo- medroksiprogesterona acetātu (DMPA), sievietēm, kas lieto Viramune, nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu plazmas koncentrāciju. Šī iemesla dēļ un arī, lai mazinātu HIV transmisijas risku, rekomendē barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus). Turklāt, ja nevirapīna lietošanas laikā izmanto postmenopauzes hormonālos līdzekļus, tā terapeitiskais efekts jākontrolē.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi:

Antiretrovirālās terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārlicinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīnisko pētījumu laikā Viramune lietošana ir bijusi saistīta ar ABL holesterīna koncentrācijas palielināšanos un vispārēju kopējās un ABL holesterīna koncentrācijas attiecības uzlabošanu. Tomēr tā kā specifiski pētījumi nav veikti, šo konstatēto faktu klīniskā nozīme nav zināma. Bez tam, Viramune lietošana nav izraisījusi glikozes traucējumus.

Osteonekroze: tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pieejamie farmakokinētiskie dati liecina, ka nav ieteicams vienlaicīgi lietot rifampicīnu un nevirapīnu. Bez tam, nav ieteicama Viramune un sekojošu preparātu vienlaicīga lietošana: efavirenzs, ketokonazols, etravirīns, rilpivirīns, elvitegravīrs (kombinācijā ar kobicistatu), atazanavīrs (vienlaicīgi lietots ar ritonavīru), fosamprenavīrs (ja netiek lietots vienlaicīgi ar zemas devas ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatriiskajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu

HIV izraisītu saslimšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdzi hematoloģiskajiem raksturlielumiem.

Laktoze: Viramune tabletes maksimāli ieteicamajā dienas devā satur 636 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevirapīns ir CYP3A un potenciāls CYP2B6 induktors, kura maksimālā ierosinošā darbība rodas 2 – 4 nedēļu laikā pēc daudzu devu terapijas sākšanas.

Šādi metabolizējamo savienojumu koncentrācija plazmā var samazināties, lietojot kopā ar nevirapīnu. Lietojot kombinācijā ar nevirapīnu, ieteicama P450 metabolizētu zāļu terapeitiskās efektivitātes rūpīga uzraudzība.

Nevirapīna absorbciju neietekmē ēdiens, antacīdi vai zāles, kas veidotas ar sārmainu bufervielu.

Mijiedarbības dati ir prezentēti kā ģeometriskais vidējais ar 90% ticamības intervālu (90% TI), kad šādi dati bija pieejami. NN = Nav nosakāms, ↑ = Palielināts, ↓ = Samazināts, ↔ = Nav efekta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<b>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<b>ANTIRETROVIRĀLI LĪDZEKĻI</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanozīns 100 – 150 mg 2 reizes dienā	Didanozīna AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozīna C <sub>min</sub> NN Didanozīna C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Emtricitabīns	Emtricitabīns nav cilvēka CYP 450 enzīmu inhibitors.	Emtricitabīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Abakavīrs	Abakavīrs neinhibē citohroma P450 izoformas cilvēka aknu mikrosomās.	Abakavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lamivudīns 150 mg 2 reizes dienā	Nav lamivudīna šķietamā klīrensa un izkliedes tilpuma pārmaiņu, kas liecina, ka nevirapīns neveicina lamivudīna klīrensu.	Lamivudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Stavudīns: 30/40 mg 2 reizes dienā	Stavudīna AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudīna C <sub>min</sub> NN Stavudīna C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapīns: salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaudi rezultātiem, līmenis nemainījās.	Stavudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg dienā	Tenofovīra līmenis plazmā saglabājās nemainīgs, to lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu.  Tenofovīrs neietekmēja nevirapīna līmeni plazmā.	Tenofovīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.

Zidovudīns 100 - 200 mg 3 reizes dienā	Zidovudīna AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudīna C <sub>min</sub> NN Zidovudīna C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapīns: Zidovudīns neietekmēja nevirapīna farmakokinētiku.	Zidovudīnu vienlaikus ar Vīramune var lietot bez devas pielāgošanas.  Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatriiskajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu saslimšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdzī hematoloģiskajiem raksturlielumiem.
<b>NNRTI</b>		
Efavirens 600 mg dienā	Efavirensa AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirensa C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirensa C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Vienlaicīga efavirensa un Vīramune lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu) papildus toksicitātes dēļ. Turklāt šāda vienlaicīga lietošana neuzlabo efektivitāti, salīdzinot ar NNRTI monoterapiju (2NN pētījuma rezultātus skatīt 5.1. apakšpunktā).
Etravirīns	Etravirīna lietošana vienlaicīgi ar nevirapīnu var izraisīt nozīmīgu etravirīna koncentrācijas plazmā pazemināšanos un etravirīna terapeitiskā efekta zudumu.	Vīramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Vīramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<b>PI</b>		
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg dienā 400/100 mg dienā	<p><u>Atazanavīrs/r 300/100 mg:</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavīra/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavīra/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavīrs/r 400/100 mg:</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavīra/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavīra/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (salīdzinot ar 300/100 mg bez nevirapīna)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Atazanavīra/ritonavīra kombinācija ar Viramune nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/ritonavīrs 400/100 mg 2 reizes dienā	<p>Darunavīra AUC ↔ 1,24 (0,97-1,57) Darunavīra C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavīra C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavīru lietot vienlaicīgi ar Viramune var bez devas pielāgošanas.
Fosamprenavīrs 1400 mg 2 reizes dienā	<p>Amprenavīra AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavīra C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Viramune nav ieteicams lietot kopā ar fosamprenavīru, ja fosamprenavīru nelieto vienlaikus ar ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700/100 mg 2 reizes dienā	<p>Amprenavīra AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavīra C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lopinavīrs/ritonavīrs (kapsulas) 400/100 mg 2 reizes dienā	<p><u>Pieaugušie pacienti:</u> Lopinavīra AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavīra C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Kombinējot ar Viramune, ieteicams paaugstināt lopinavīra/ritonavīra devu līdz 533/133 mg (4 kapsulas) vai 500/125 mg (5 tabletes) divreiz dienā ēšanas laikā. Viramune lietojot kombinācijā ar lopinavīru, deva nav jāpielāgo.

Lopinavīrs/ritonavīrs (šķīdums iekšķīgai lietošanai) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 reizes dienā	<b>Bērni:</b> Lopinavīra AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavīra C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavīra C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bērniem, lietojot kombinācijā ar Viramune, jāapsver lopinavīra/ritonavīra devas palielināšana līdz 300/75 mg/m <sup>2</sup> divreiz dienā kopā ar ēdienu īpaši tiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par samazinātu jutību pret lopinavīru/ritonavīru.
Ritonavīrs 600 mg 2 reizes dienā	Ritonavīra AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavīra C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavīra C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapīns: Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nerada klīniski nozīmīgas nevirapīna līmeņa plazmā pārmaiņas.	Ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Sakvinavīrs/ritonavīrs	Ierobežoti pieejamie dati par sakvinavīra mīksto želatīna kapsulu lietošanu kopā ar ritonavīru neliecina par klīniski nozīmīgu sakvinavīra mijiedarbību, lietojot vienlaikus ar ritonavīru un nevirapīnu.	Sakvinavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tipranavīrs/ritonavīrs 500/200 mg 2 reizes dienā	Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ierobežoti IIa fāzes pētījuma, kurā piedalās ar HIV inficēti pacienti, dati liecina par klīniski nenožīmīgu TPV C <sub>min</sub> samazināšanos par 20%.	Tipranavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
<b>IEKĻŪŠANU ŠŪNĀ KAVĒJOŠAS ZĀLES</b>		
Enfuvirtīds	Metabolisma veida dēļ, nav gaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska enfuvirtīda un nevirapīna mijiedarbība.	Enfuvirtīdu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Maraviroks 300 mg dienā	Maraviroka AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroka C <sub>min</sub> NN Maraviroka C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52), salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaužu rezultātiem  Nevirapīna koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Maraviroku un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>INTEGRĀZES INHIBITORI</b>		
Elvitegravīrs/ kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Kobicistats, citohroma P450 3A inhibitori nozīmīgi inhibē aknu enzīmus, tāpat kā citus metabolisma ceļus. Tādēļ, to vienlaicīga lietošana radīs nevirapīna un kobicistata līmeņa plazmā pārmaiņas.	Viramune vienlaicīga lietošana ar elvitegravīru (kombinācijā ar kobicistatu) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Raltegravīrs 400 mg 2 reizes dienā	Nav pieejami klīniski dati. Raltegravīra metabolisma veida dēļ mijiedarbība nav gaidāma.	Raltegravīru un Vīramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTIBIOTIKAS</b>		
Klaritromicīns 500 mg 2 reizes dienā	<p>Klaritromicīna AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)  Klaritromicīna C<sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64)  Klaritromicīna C<sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolīta 14-OH klaritromicīna AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)  Metabolīta 14-OH klaritromicīna C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)  Metabolīta 14-OH klaritromicīna C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,26  Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,28,  Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,24,  salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaužu rezultātiem.</p>	<p>Klaritromicīna iedarbība bija ievērojami samazināta, 14-OH metabolīta iedarbība bija palielināta. Klaritromicīna aktīvajam metabolītam ir samazināta aktivitāte pret <i>Mycobacterium avium</i> intracelulāro kompleksu, kopējā efektivitāte pret patogēnu var būt izmainīta. Jāapsver klaritromicīnam alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna lietošana. Ieteicama aknu patoloģiju rašanās stingra uzraudzība.</p>
Rifabutīns 150 vai 300 mg dienā	<p>Rifabutīna AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)  Rifabutīna C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37)  Rifabutīna C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)  Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74)  Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Ziņots par klīniski nenožīmīgu nevirapīna šķietamā klīrensa palielināšanos (par 9%), salīdzinot ar iepriekšējiem datiem.</p>	<p>Nav nozīmīgas ietekmes uz rifabutīna un Vīramune vidējiem PK parametriem. Rifabutīnu un Vīramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas. Tomēr, augstas interindividuālās mainības dēļ dažiem pacientiem var novērot izteiktu rifabutīna iedarbības pastiprināšanos, un var būt lielāks rifabutīna toksicitātes risks, tādēļ, vienlaikus lietojot, jāievēro piesardzība.</p>
Rifampicīns 600 mg dienā	<p>Rifampicīna AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)  Rifampicīna C<sub>min</sub> NN  Rifampicīna C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapīna AUC ↓ 0,42  Nevirapīna C<sub>min</sub> ↓ 0,32  Nevirapīna C<sub>max</sub> ↓ 0,50,  salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaužu rezultātiem.</p>	<p>Vīramune un rifampicīnu nav ieteicams lietot kombinācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir maz klīnisku datu par Vīramune devas pielāgošanu, lietojot vienlaikus ar rifampicīnu. Ārstiem, kam jāārstē pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar tuberkulozi un saņem Vīramune, jāapsver rifampicīna kombinācijas aizstāšana ar rifabutīnu.</p>

<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Flukonazols 200 mg dienā	Flukonazola AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazola C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazola C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapīns: ietekme: ↑100%, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbauci datiem, kad nevirapīns tika lietots viens pats.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, paaugstinātas Viramune iedarbības riska dēļ jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jāuzrauga.
Itrakonazols 200 mg dienā	Itrakonazola AUC ↓ 0,39 Itrakonazola C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nebija nozīmīgas nevirapīna farmakokinētikas raksturlielumu atšķirības.	Jāapsver itrakonazola devas palielināšanas nepieciešamība, ja šīs divas zāles tiek lietotas vienlaikus.
Ketokonazols 400 mg reizi dienā	Ketokonazola AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazola C <sub>min</sub> NN Ketokonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapīns: līmenis plazmā: ↑1,15-1,28, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbauci rezultātiem.	Ketokonazolu un Viramune nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HRONISKA B UN C HEPATĪTA GADĪJUMĀ</b>		
Adefovīrs	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un adefovīra antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Adefovīrs neietekmēja nevienu no zināmām CYP izoformām, kas iesaistās zāļu metabolismā cilvēkam un tiek izvadītas caur nierēm. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Adefovīru un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Entekavīrs	Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors. Entekavīra metabolisma ceļa dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Entekavīru un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Interferoni (pegilēts alfa 2a un alfa 2b interferons)	Interferoniem nepiemīt zināma ietekme uz CYP 3A4 vai 2B6. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Interferonus un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Ribavirīns	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un ribavirīna antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Ribavirīns neinhibē citohroma P450 enzīmus, un nav	Ribavirīnu un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.

	pierādījumu no toksicitātes pētījumiem, ka ribavirīns inducē aknu enzīmus. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	
Telbivudīns	Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, induktors vai inhibitors. Telbivudīna metabolisma dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Telbivudīnu un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTACĪDI LĪDZEKĻI</b>		
Cimetidīns	Cimetidīns: nav gaidāma nozīmīga ietekme uz cimetidīna FK parametriem.  Nevirapīna $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidīnu un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTITROMBOTISKI LĪDZEKĻI</b>		
Varfarīns	Mijiedarbība starp nevirapīnu un antitrombotisko līdzekli varfarīnu ir kompleksa, un, lietojot vienlaicīgi, recēšanas laiks var gan saīsināties, gan pagarināties.	Jānodrošina rūpīga antikoagulācijas līmeņa uzraudzīšana.
<b>KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI</b>		
Depo-medroksiproģesterona acetāts (DMPA) 150 mg ik pēc 3 mēnešiem	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapīna AUC ↑ 1,20 Nevirapīna $C_{max}$ ↑ 1,20	Vienlaicīga Viramune lietošana neietekmē DMPA ovulāciju nomācošo darbību. DMPA un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Etinilestradiols (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE $C_{min}$ NN EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Sievietēm, kas lieto Viramune, nedrīkst lietot perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus kā vienīgo kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atbilstošas hormonālās kontracepcijas līdzekļu (perorālu vai citādi lietojamu), izņemot DMPA, devas kombinācijā ar Viramune nav noskaidrotas, ņemot vērā drošumu un efektivitāti.
Noretindrons (NET) 1,0 mg dienā	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET $C_{min}$ NN NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
<b>ANALĢĒTIKI/OPIOĪDI</b>		
Metadona individuāla pacienta deva	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadona $C_{min}$ NN Metadona $C_{max}$ ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Pacienti, kas regulāri lieto metadonu, sākot ārstēšanu ar Viramune, jānovēro attiecībā uz abstinences simptomiem, un atbilstoši jāpielāgo metadona deva.

<b>AUGU VALSTS LĪDZEKĻI</b>		
Asinszāle	Nevirapīna koncentrācija serumā var samazināties, to lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Tas notiek asinszāles izraisītās zāļu metabolisma enzīmu un/vai transporta proteīnu inducēšanas dēļ.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar Viramune (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāli saturošu preparātu, jāpārbauda nevirapīna un, ja iespējams, vīrusu līmenis un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nevirapīna līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešama Viramune devas pielāgošana. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

#### *Cita informācija*

Nevirapīna metabolīti: pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos neietekmē dapsona, rifabutīna, rifampicīna un trimetoprīma/sulfametoksazola klātbūtne. Ketokonazols un eritromicīns būtiski inhibē nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes, kuras lieto nevirapīnu, perorālos kontraceptīvos līdzekļus nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Šobrīd pieejamie dati neuzrāda malformatīvu vai fetoneonātālu toksicitāti grūtniecēm. Šobrīd citi nozīmīgi epidemioloģiski dati nav pieejami. Veicot reprodukcijas pētījumus ar grūsnām žurkām un trušiem, teratogēna ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Grūtniecēm nevirapīns nozīmējams, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakarā ar biežāk novēroto hepatotoksicitāti sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs 250 šūnām/mm<sup>3</sup> un nosakāmām HIV-1 RNS plazmā (50 vai vairāk kopiju/ml), šis iemesls jāņem vērā apsverot terapijas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pietiekami daudz pierādījumu, lai pamatotu, ka palielinātā toksicitātes riska neesamība, kas novērota iepriekš ārstētām sievietēm, sākot nevirapīna lietošanu, kurām ir nenosakāma vīrusu koncentrācija (mazāk nekā 50 kopiju/ml HIV-1 plazmā) un CD4 šūnu skaits vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, attiecas arī uz grūtniecēm. Visos randomizētajos pētījumos, kas aplūkoja šo tēmu, netika iekļautas grūtnieces, un kohortu pētījumos kā arī metaanalīzēs bija mazs grūtnieču skaits.

##### Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos žurkām konstatētas traucētas auglības pazīmes.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav specifisku pētījumu, lai novērtētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pacienti jābrīdina, ka Viramune lietošanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā nogurums. Tādēļ

jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus. Ja pacientiem rodas nogurums, tiem jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Lietošanas drošuma raksturojuma apkopojums

Visu klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar Viramune terapiju: izsitumiem, alergiskām reakcijām, hepatītu, izmainītiem aknu funkcionāliem testiem, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpēm vēderā, nogurumu, drudzi, galvassāpēm un mialģiju.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir konstatēts, ka visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiskā epidermālā nekrolīze, smags hepatīts/aknu mazspēja un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam raksturīgi izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artralģiju, mialģiju un limfadenopātiju, plus viscerāli bojājumi, kā hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, kurām iespējama cēloņsakarība ar Viramune lietošanu. Biežuma noteikšana balstās uz klīnisko pētījumu datiem par notikumiem, kuriem domājams ir cēloņsakarība ar Viramune terapiju.

Biežums ir noteikts balstoties uz sekojošu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ).

##### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Bieži	granulocitopēnija
Retāk	anēmija

##### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Bieži	paaugstināta jutība (arī anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene)
Retāk	anafilaktiska reakcija
Reti	zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem

##### *Nervu sistēmas traucējumi*

Bieži	galvassāpes
-------	-------------

##### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Bieži	slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja
-------	---

##### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Bieži	hepatīts (arī smaga un dzīvību apdraudoša hepatotoksicitāte (1,9%))
Retāk	dzelte
Reti	akūts hepatīts (kas var būt letāls)

##### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Ļoti bieži	izsitumi (12,5%)
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermālā nekrolīze (kas var būt letāla) (0,2%), angioneirotiskā tūska, nātrene

### *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Retāk artralģija, mialģija

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži pireksija, nogurums

### *Izmeklējumi*

Bieži aknu funkcionālo testu rezultātus pārmaiņas (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis; paaugstināts transamināžu līmenis; paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis; paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis; hipertransaminazēmija)

Retāk samazināts fosfātu līmenis asinīs, paaugstināts asinsspiediens

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pētījumā 1100.1090, no kura visvairāk (n=28) blakusparādību gadījumi tika saņemti, pacientiem placebo grupā granulocitopēnijas biežums bija augstāks (3,3%) nekā nevirapīna grupā (2,5%).

Anafilaktiska reakcija tika novērota pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, bet netika novērota randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos. Šīs reakcijas biežuma kategorija tika noteikta statistiski, pamatojoties uz kopējo pacientu skaitu (n=2718), kuri saņēma nevirapīnu klīniskajos pētījumos.

Samazināts fosfātu līmenis asinīs un paaugstināts asinsspiediens tika novērota klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot ar tenofoviru/emtricitabīnu.

### *Vielmaiņas raksturlielumi*

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kombinēta antiretrovirāla terapija, kad nevirapīns tiek lietots kopā ar citām antiretrovirālām zālēm, tiek saistīta ar sekojošām blakusparādībām: pankreatītu, perifērisku neiropātiju un trombocitopēniju. Parasti šīs blakusparādības tiek asociētas ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, un tās varētu sagaidīt, lietojot šos līdzekļus kombinācijā ar nevirapīnu; maz ticams, ka tās izraisa nevirapīns. Retos gadījumos ir ziņots par hepatorenālu mazspējas sindromu.

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportunistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts); tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas antiretrovirālas terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Āda un zemādas audi*

Visbiežāk nevirapīna klīniskā toksicitāte saistīta ar izsitumiem, kontrolētu pētījumu laikā ar Viramune saistītus izsitumus konstatēja 12,5% pacientu, kas lietoja kombinēto terapiju.

Parasti izsitumi ir viegli vai mēreni, tie ir makulopapulāri, eritematozi ādas izsitumi, ar niezi vai bez tās, lokalizēti uz ķermeņa, sejas un ekstremitātēm. Ir ziņots par paaugstinātu jutību (anafilaktiskām reakcijām, angioneirotisko tūsku un nātreni). Izsitumi var būt kā vienīgais simptoms vai var rasties zāļu izraisītas reakcijas ietvaros ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam pievienojas tādi

simptomi kā drudzis, artralģija, mialģija un limfadenopātija, plus orgānu traucējumi kā hepatīts, eozinofilija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija.

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN). Ir ziņots par letāliem SJS, TEN un zāļu izraisītu reakciju gadījumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem. Lielākā daļā gadījumu smagi izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā, dažreiz nepieciešama hospitalizācija, vienam pacientam bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknas un žultsceļi*

Visbiežāk novērotās novirzes laboratorijas testos bija aknu funkcijas testu rādītāju palielināšanās, ieskaitot ALAT, ASAT, GGT, kopējo bilirubīnu un sārmaino fosfatāzi. Visbiežāk novērota GGT asimptomātiska paaugstināšanās. Ir ziņots par dzeltes gadījumiem. Pacientiem, ko ārstēja ar nevirapīnu, novērota arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte, ieskaitot fatālu fulminantu hepatītu. Visbiežākais smagu aknu blakusparādību vēstnesis bija paaugstināti aknu funkcijas testu rādītāji. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kurā nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar 361 bērnu, kuru vairums tika ārstēti ar ZDV un/vai ddl, visbiežāk novērotās un ar nevirapīnu saistītās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Granulocitopēnija tika biežāk novērota bērniem. Atklātā klīniskā pētījumā (ACTG 180) 5/37 bērnu (13,5%) granulocitopēnija tika novērtēta kā zāļu izraisīta. ACTG 245, dubultklā placebo kontrolētā pētījumā, nopietnas zāļu izraisītas granulocitopēnijas biežums bija 5/305 (1,6%). Ir ziņots par atsevišķiem pacientiem šajā populācijā, kam novērots Stīvensa-Džonsona sindroms vai Stīvensa-Džonsona/toksiskās epidermālās nekrolīzes pārejas sindroms.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav zināms nevirapīna antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā. Ir ziņots par Vīramune pārdozēšanas gadījumiem, lietojot devas 800-6000 mg dienā, līdz 15 dienām. Pacientiem parādījās tūska, mezglainā eritēma, nogurums, drudzis, galvassāpes, bezmiegs, slikta dūša, plaušu infiltrāti, izsitumi, vertigo, vemšana, transamināžu līmeņa paaugstināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Visas šīs blakusparādības pēc nevirapīna lietošanas pārtraukšanas izzuda.

#### Pediatriskā populācija

Ziņots par vienu stipras, nejaušas pārdozēšanas gadījumu jaundzimušajam. Ieņemtā deva 40 reižu pārsniedza ieteikto 2 mg/kg dienas devu. Novēroja vieglu izolētu neitropēniju un hiperlaktātēmiju, kas spontāni izzuda vienas nedēļas laikā bez jebkādam klīniskām komplikācijām. Pēc viena gada bērna attīstība joprojām bija normāla.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors, ATĶ kods: J05AG01.

## Darbības mehānisms

Nevirapīns ir HIV-1 NNRTI. Nevirapīns ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, tomēr tam nepiemīt bioloģiski nozīmīga inhibējoša iedarbība uz HIV-2 reverso transkriptāzi vai eikariotiskajām  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  vai  $\delta$  DNS polimerāzēm.

## Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Vidējā nevirapīna  $EC_{50}$  vērtība (50 % no inhibējošās koncentrācijas) pret M HIV-1 izolātiem no radniecīgajām A, B, C, D, F, G un H grupām, kā arī cirkulējošajām rekombinētajām formām (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG un CRF12\_BF, kuru replikācija notiek cilvēka embrija 293. tipa nieru šūnās, ir 63 nM. 2923 klīnisko izolātu grupā, kurā dominēja B HIV-1 apakštipa klīniskie izolāti, vidējā  $EC_{50}$  vērtība bija 90 nM. Līdzīgas  $EC_{50}$  vērtības tika iegūtas, nevirapīna pretvīrusu aktivitāti, nosakot perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, monocītu makrofāgu atvasinājumos vai limfoblastoīdu šūnu līnijā. Šūnu kultūrā nevirapīnam nebija pretvīrusu aktivitātes pret O grupas HIV-1 izolātiem vai HIV-2 izolātiem.

Kombinācijā ar efavirenu, nevirapīns *in vitro* izrādīja spēcīgu antagonistisku anti-HIV-1 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu) un bija antagonistisks ar proteāzes inhibitoru ritonavīru vai kombinācijas inhibitoru enfuvirtīdu. Nevirapīns izrādīja sinerģisku anti-HIV-1 aktivitāti kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, sakvinavīru un tipranavīru, un NRTI abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. Nevirapīna anti-HIV-1 aktivitātei *in vitro* pretēji darbojās anti-HBV zāles adefovīrs un anti-HCV zāles ribavīrīns.

## Rezistence

*In vitro* šūnu kultūrās ir iegūti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret nevirapīnu (100-250 reizes mazāku). Atkarībā no izmantotā vīrusa celma un šūnu līnijas, genotipa analīzes rezultāti pierādīja HIV-1 RT gēnu Y181C un/vai V106A mutācijas. Ja tika izvēlēts nevirapīns kombinācijā ar dažiem citiem NNRTI, laiks, līdz šūnu kultūrā parādījās rezistence pret nevirapīnu, nemainījās.

Analizējot genotipu izolātiem, kas iegūti no antiretrovīrālus līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem pēc viroloģiskas neveiksmes (n = 71), kuri 48 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu vai stavudīnu nevirapīnu saņēma 1 reizi dienā (n = 25) vai 2 reizes dienā (n = 46), tika konstatēts, ka izolātos, kas iegūti attiecīgi 8 no 25 pacientiem un 23 no 46 pacientiem ir viens vai vairāki ar rezistenci pret NNRTI saistīti aizvietoējumi: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L un M230L.

## Krustotā rezistence

*In vitro* novērota ātra HIV celmu, kuriem piemīt krustotā rezistence pret NNRTI, parādīšanās. Pēc viroloģiskas neveiksmes, lietojot nevirapīnu, paredzama krustota rezistence pret efavirenu. Atkarībā no rezistences testēšanas rezultātiem vēlāk iespējams izmantot etavirīnu saturošu terapijas shēmu. Krustota rezistence starp nevirapīnu un HIV proteāzes inhibitoriem, HIV integrāzes inhibitoriem vai HIV iekļuves inhibitoriem nav ticama, jo atšķiras iesaistītās enzīmu mērķa struktūras. Līdzīgā veidā pastāv maza krustotas rezistences iespēja starp nevirapīnu un NRTI, jo molekulas ar reverso transkriptāzi saistās dažādās vietās.

## Klīniskie rezultāti

Viramune ir ticis pētīts, gan ārstējot ar to pirmo reizi, gan atkārtoti.

## Pētījumi ar terapiju nesaņēmušiem pacientiem

### *2NN pētījums*

Dubultais nenukleozīdu pētījums 2NN bija randomizēts, nemaskēts prospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta NNRTI nevirapīns, efavirenza un abu preparātu vienlaicīga lietošana.

1216 antiretrovirālu terapiju nesaņēmuši pacienti, kuriem pirms terapijas sākuma HIV-1 RNS kopiju koncentrācija plazmā pārsniedza 5000 kopijas/ml, tika iedalīti 48 nedēļas ilgai terapijai ar 400 mg Viramune vienu reizi dienā, 200 mg Viramune divas reizes dienā, 600 mg efavirenza vienu reizi dienā vai Viramune (400 mg) un efavirenu (800 mg) vienu reizi dienā kopā ar stavudīnu un lamivudīnu. Primārais galauztādījums (terapijas neveiksme) bija definēts kā HIV-1 RNS koncentrācijas samazināšanās plazmā par mazāk nekā 1 log<sub>10</sub> pirmo 12 nedēļu laikā vai sākot ar 24. nedēļu divas reizes pēc kārtas konstatētas vairāk nekā 50 kopijas/ml, vai slimības progresija.

Vidējais vecums bija 34 gadi un aptuveni 64 % pacientu bija vīrieši, bet grupās, kas saņēma Viramune (2 reizes dienā) vai efavirenu, vidējais CD4 šūnu skaits bija attiecīgi 170 un 190 šūnas/mm<sup>3</sup>. Nozīmīgu demogrāfisko parametru un sākotnējo raksturlielumu atšķirību starp grupām nebija.

Iepriekš noteiktie primārie efektivitāti raksturojošie parametri tika salīdzināti starp grupu, kas divas reizes dienā saņēma Viramune, un efavirenza terapijas grupu.

No efektivitātes, kas tika noteikta pēc nesekmīgas terapijas gadījumu biežuma, un ne no viena terapijas neveiksmi raksturojošā parametra viedokļa, tostarp arī viroloģiskās neveiksmes viedokļa nevirapīna lietošana 2 reizes dienā un efavirenza shēma nozīmīgi neatšķīrās ( $p = 0,091$ ).

Vienlaicīga nevirapīna (400 mg) un efavirenza lietošana (800 mg) bija saistīta ar lielāku klīnisko nevēlamo blakusparādību, kā arī nesekmīgas terapijas gadījumu biežumu (53,1 %). Tā kā terapijas shēma nevirapīns + efavirens papildu efektivitāti nenodrošināja un izraisīja vairāk nevēlamo blakusparādību, nekā abu zāļu lietošana atsevišķi, šī shēma nav ieteicama.

20 % pacientu, kuriem bija nozīmēts nevirapīns divas reizes dienā, un 18 % pacientu, kuriem bija nozīmēts efavirens, tika novērota vismaz viena 3. vai 4. smaguma pakāpes klīniskā blakusparādība. Kā klīniska blakusparādība aprakstīts klīnisks hepatīts grupās, kas divas reizes dienā saņēma nevirapīnu vai lietoja efavirenu, bija attiecīgi 10 (2,6 %) un 2 (0,5 %) pacientiem. Pacientu daļa, kam bija vismaz viena ar aknām saistīta 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatēta toksicitātes izpausme, divas reizes dienā lietojot nevirapīnu vai lietojot efavirenu, bija attiecīgi 8,3 % un 4,5 %. No pacientiem ar 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatētu toksicitātes izpausmi vienlaicīga B vai C hepatīta vīrusa infekcija grupā, kas divas reizes dienā lietoja nevirapīnu, bija attiecīgi 6,7 % un 20,0 % pacientu, bet efavirenza grupā – attiecīgi 5,6 % un 11,1 % pacientu.

### *3 gadus ilgs 2NN lietošanas novērojums*

Šis bija retrospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta 3 gadus ilga Viramune un efavirenza pretvīrusu efektivitāte (kombinācijā ar stavudīnu un lamivudīnu) no 49. līdz 144. nedēļai pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 2NN. Šajā pētījumā lūdza piedalīties pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā 2NN un 48. nedēļā, kad pētījums tika slēgts, joprojām tika aktīvi novēroti un ārstēti pētījuma klīnikā. Pētījuma primārie gala uzstādījumi (pacientu, kuru terapija bija neveiksmīga, procentuālais daudzums), kā arī sekundārie gala uzstādījumi un pamatterapija bija līdzīgi kā sākotnējā 2NN pētījumā.

Šī pētījuma laikā tika dokumentēta ilgstoša, vismaz trīs gadus ilga atbildreakcija uz Viramune, un no terapijas neveiksmes viedokļa tika pierādīta 200 mg lielu Viramune devu lietošanas divas reizes dienā un efavirenza shēmas ekvivalence 10 % intervālā. Tika pierādīts, ka nepastāv statistiski nozīmīga atšķirība starp primāro ( $p = 0,92$ ) un sekundāro rezultātu, izmantojot efavirenza shēmu vai lietojot Viramune 200 mg divas reizes dienā.

## Pētījumi ar terapiju saņēmušiem pacientiem

### *NEFA pētījums*

NEFA pētījums bija kontrolēts prospektīvs randomizēts pētījums, kura laikā tika vērtētas terapijas izvēles iespējas pacientiem, kuri pāriet no terapijas shēmas uz proteāžu inhibitoru (PI) bāzes uz Viramune, efavirenza vai abakavīra lietošanu.

Pētījumā tika randomizēti iesaistīti 460 pieaugušie, kuri lietoja divus nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un vismaz vienu PI un kuriem vismaz pēdējos 6 mēnešus pirms pārejas no PI uz Viramune (155 pacienti), efavirenzu (156 pacienti) vai abakavīru (149 pacienti) HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija mazāka par 200 k/ml.

Pētījuma primārais galauztādījums bija nāve, progresija līdz iegūtam imūndeficīta sindromam vai HIV-1 RNS koncentrācijas palielināšanās līdz 200 kopijām mililitrā vai vairāk.

Pēc 12 mēnešiem saskaņā ar aprēķinu pēc Kaplana – Meijera metodes rezultāta sasniegšanas iespēja Viramune grupā bija 10 %, efavirenza grupā – 6 %, bet abakavīra grupā – 13 % (saskaņā ar ārstēto pacientu datu analīzes rezultātiem  $p = 0,10$ ).

Kopējais nevēlamo blakusparādību biežums abakavīra grupā bija ievērojami mazāks (61 pacientam jeb 41 % pacientu) nekā nevirapīna grupā (83 pacientiem jeb 54 % pacientu) vai efavirenza grupā (89 pacientiem jeb 57 % pacientu). Nevēlamo blakusparādību dēļ pārtraukušo pacientu skaits abakavīra grupā (9 pacienti jeb 6 % pacientu) bija ievērojami mazāks nekā nevirapīna grupā (26 pacienti jeb 17 % pacientu) vai efavirenza grupā (27 pacienti jeb 17 % pacientu).

### Perinatālā transmisija

Veikti vairāki pētījumi, lai pārbaudītu Viramune lietošanu saistībā ar perinatālo transmisiju, no kuriem nozīmīgākais ir HIVNET 012. Šis pētījums liecināja par nozīmīgu transmisijas samazināšanos, lietojot vienu nevirapīna devu (13,1% ( $n = 310$ ) Viramune grupā, salīdzinot ar 25,1% ( $n = 308$ ) īpaši īsas darbības zidovudīna grupā ( $p = 0,00063$ )). Monoterapija ar Viramune bija saistīta ar NNRTI rezistences attīstīšanos. Viena nevirapīna deva mātēm vai zīdaiņiem var samazināt efektivitāti, ja šiem pacientiem HIV ārstēšanas shēma, lietojot nevirapīnu, ir sākta vēlāk 6 mēnešu laikposmā vai ātrāk Cītu antiretrovirālu līdzekļu kombinēšana ar vienas devas nevirapīnu samazina nevirapīna rezistences rašanos. Ja pieejamas citas antiretrovirālas zāles, vienas devas Viramune shēmu jākombinē ar papildu efektīvām antiretrovirālām zālēm (kā iesaka starptautiski atzītas vadlīnijas).

Šo datu klīniskā nozīme attiecībā uz Eiropas populāciju nav noteikta. Turklāt, lietojot Viramune kā vienīgo līdzekli, lai novērstu HIV-1 infekcijas vertikālo transmisiju, nevar izslēgt hepatotoksicitātes risku mātei un bērnam.

### Pediatriskā populācija

48 nedēļu Dienvidāfrikas pētījuma BI 1100.1368 rezultāti apstiprināja, ka 4/7 mg/kg un 150 mg/m<sup>2</sup> devu grupās nevirapīna panesamība bija laba, un tas bija efektīvs iepriekš antiretrovirālu terapiju nesaņēmušu bērnu ārstēšanai. Abu devu grupās tika novērota procentuālā ziņā izteikta uzlabošanās CD4+ šūnām līdz 48. nedēļai. Abu devu lietošanas shēmas arī efektīvi mazināja vīrusu slodzi. Šajā 48 nedēļu pētījumā nevienā devu grupā netika novēroti neparedzēti drošuma dati.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ir pierādīts, ka Viramune tablešu un suspensijas iekšķīgai lietošanai biopieejamība ir salīdzināma, tās var savstarpēji aizstāt devās līdz 200 mg.

Uzsūkšanās: veselīgiem brīvprātīgiem un pacientiem ar HIV1 infekciju pēc perorālas lietošanas nevirapīns ātri absorbējas (>90%). Absolūtā biopieejamība 12 veselīgiem pieaugušiem pēc vienreizējas devas bija 93±9% (vidējā SN) 50 mg tabletēm un 91±8% iekšķīgi lietojamam šķīdumam. Maksimālā nevirapīna koncentrācija plazmā 2±0,4 µg/ml (7.5 µM) pēc vienreizējas 200 mg devas ieņemšanas tika sasniegta 4 stundu laikā. Daudzkārtēju devu lietošanas laikā konstatēja, ka devu diapazonā no 200 līdz

400 mg/dienā nevirapīna maksimālā koncentrācija palielinās lineāri. Literatūras dati par 20 HIV inficētiem pacientiem liecina, ka pacientiem, lietojot 200 mg nevirapīna divreiz dienā, stabila stāvokļa  $C_{max}$  ir 5,74 mikrogrami/ml (5,00-7,44) un  $C_{min}$  ir 3,73 mikrogrami/ml (3,20-5,08) ar AUC 109,0 h\*mikrogrami/ml (96,0-143,5). Citi publicētie dati apstiprina šos slēdzienus. Ilgtermiņa efektivitāte visvairāk iespējama pacientiem, kuriem minimālais nevirapīna līmenis pārsniedz 3,5 mikrogramus/ml.

Izkliede: fizioloģiska pH apstākļos nevirapīns ir lipofils un būtībā nejonizēts. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem pieaugušiem nevirapīna izkļedes tilpums ( $V_{dss}$ ) bija  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, kas liecina par to, ka nevirapīns plaši izkļiedējas cilvēka organismā. Nevirapīns viegli šķērso placentāro barjeru un ir atrodams mātes pienā. Tā saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 60% atbilstoši plazmas koncentrācijai 1-10  $\mu$ g/ml. Nevirapīna koncentrācija cilvēka cerebrospinālajā šķidrumā (n=6) bija 45% ( $\pm 5\%$ ) no plazmas koncentrācijas; šī attiecība aptuveni atbilst ar plazmas proteīniem nesaistītai frakcijai.

Biotransformācija un eliminācija: *In vivo* pētījumos ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām pierādīts, ka nevirapīns ekstensīvi biotransformējas citohroma P450 (oksidatīvo) metabolisma ceļā līdz vairākiem hidroksilētiem metabolītiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka nevirapīna oksidatīvā metabolisma mediators ir galvenokārt citohroma P450 izoenzīms no CYP3A saimes, lai gan arī citiem izoenzīmiem var būt sekundāra loma. Masas bilances/ekskrēcijas pētījumos veseliem vīriešu dzimtes brīvprātīgajiem, kam ordinēja nevirapīnu līdz stabilam stāvoklim pa 200 mg 2 reizes dienā, turpinot ar vienreizēju 50 mg 14C-nevirapīna devu, tika atklāti apmēram  $91,4 \pm 10,5\%$  no radioaktīvās devas, kas galvenokārt izdalījās urīnā ( $81,3 \pm 11,1\%$ ), pārstāvēt primāro ekskrecijas ceļu, salīdzinot ar fekālijām ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Vairāk nekā 80% radioaktivitātes urīnā nodrošināja hidroksilēto metabolītu glikuronīda konjugāti. Citohroma P450 metabolisms, glikuronīdu konjugācija un glikuronēto metabolītu ekskrecija urīnā attēlo galveno nevirapīna biotransformācijas un eliminācijas ceļu cilvēku organismā. Tikai nelielu (<5%) urīna radioaktivitātes frakciju (< 3% no kopējās devas) nodrošināja neizmainītais savienojums, tāpēc renālai ekskrecijai neizmainītā savienojuma eliminācijā ir maza nozīme.

Ir pierādīts, ka nevirapīns ir aknu citohroma P450 metabolisko enzīmu ierosinātājs. Autoindukcijas farmakokinētikai raksturīga apmēram 1,5-2 kārtīga nevirapīna perorālā klirensa palielināšanās, ārstēšanu turpinot ar vienreizēju 200-400 mg devu 2 līdz 4 nedēļas. Autoindukcijai raksturīgs arī nevirapīna terminālās fāzes eliminācijas pusperioda samazināšanās plazmā no apmēram 45 stundām (vienreizēja deva) līdz apmēram 25-30 stundām pēc vairākkārtīgām devām 200-400 mg/dienā.

Nieru darbības traucējumi: nevirapīna vienreizējas devas farmakokinētiku salīdzināja 23 pacientiem ar vieglu ( $50 \leq CL_{Cr} < 80$  ml/min), mērenu ( $30 \leq CL_{Cr} < 50$  ml/min) vai smagu nieru mazspēju ( $CL_{Cr} > 30$  ml/min), nieru bojājumu vai nieru mazspēju pēdējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, un 8 pacientiem ar normālu nieru funkciju ( $CL_{Cr} > 80$  ml/min). Nieru bojājumi (viegli, mēreni, smagi) būtiski neizmainīja nevirapīna farmakokinētiku. Tomēr, pacientiem ar nieru mazspēju pēdējā stadijā, kam nepieciešama dialīze, pēc 1 nedēļu ilgas preparāta lietošanas novēroja AUC samazināšanos par 43,5%. Novēroja arī nevirapīna hidroksi-metabolītu akumulāciju plazmā. Rezultāti liek domāt, ka papildinot nevirapīna terapiju ar 200 mg Viramune pēc katras dialīzes, tiek kompensēta dialīzes ietekme uz nevirapīna klirensu. Pacientiem ar  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min nav nepieciešama nevirapīna devu pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi: tika veikts pētījums, salīdzinot 46 stabilā stāvoklī esošus pacientus ar vieglu (n=17; Ishak punkti 1-2) vidēji smagu (n=20; Ishak punkti 3-4) vai smagu (n=9; Ishak punkti 5-6, Child-Pugh A 8 p-ti, vienam Child-Pugh nepiemērojams) aknu fibrozi kā aknu bojājuma mēru.

Šie pacienti saņēma antiretrovīrālu terapiju- Viramune 200 mg divas reizes dienā, vismaz 6 nedēļas pirms farmakokinētiskas atlases, vidējais terapijas ilgums 3,4 gadi. Šajā pētījumā nevirapīna multiplu devu un piecu metabolītu farmakokinētiskā dispozicija bija nemainīga.

Tomēr, aptuveni 15% no šiem pacientiem ar aknu fibrozi, nevirapīna koncentrācija bija virs 9000 ng/ml (2 reizes virs vidējās). Pacienti ar aknu bojājumiem rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu zāļu izraisītu toksicitāti.

200 mg vienreizējas nevirapīna devas farmakokinētiskajā pētījumā, HIV-negatīviem pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu bojājumu (Child-Pugh A, n=6, Child-Pugh B, n=4), vienam no Child-Pugh B pacientiem ar ascītu novēroja nozīmīgu nevirapīna vidējā zemlīknes laukuma (AUC) palielināšanos, kas rosina domāt, ka pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem un ascītu iespējams nevirapīna akumulācijas risks sistēmiskajā cirkulācijā. Tā kā nevirapīna metabolisms tiek inducēts pēc daudzkārtīgām devām, šis vienreizējas devas pētījums, iespējams, neatspoguļo aknu bojājumu ietekmi uz daudzkārtīgu devu farmakokinētiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Dzimums un gados vecāki cilvēki*

Multinacionālā 2NN pētījumā, populācijas farmakokinētikas papildus pētījumā tika iesaistīti 1077 pacienti, tajā skaitā 391 sieviete. Sievietēm konstatēja par 13,8 % zemāku nevirapīna klīrensu nekā vīriešiem. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā ne ķermeņa svaram, ne ķermeņa masas indeksam nav ietekmes uz nevirapīna izplatību, "dzimuma efektu" nevar izskaidrot ar ķermeņa izmēru rādītājiem. Nevirapīna farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem nemainās saistībā ar pacienta vecumu (19-68 gadu robežās) un rasi (melnā, baltā-spāņi vai kaukāzieši). Nevirapīnālietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

#### *Pediātriskā populācija*

Nevirapīna farmakokinētikas dati iegūti no diviem nozīmīgiem avotiem: 48 nedēļu pētījums Dienvidāfrikā (BI 1100.1368), kurā iesaistīti 123 HIV-1 pozitīvi, antiretrovirālu terapiju iepriekš nesaņēmuši bērni, vecumā no 3 mēnešiem līdz 16 gadiem; un konsolidētas analīzes no pieciem Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) protokoliem, kas ietver datus par 495 pacientiem vecumā no 14 dienām līdz 19 gadiem.

33 pacientu (vecumā no 0,77-13,7 gadiem) intensīvas atlasēs grupā farmakokinētiskie dati pierādīja, ka nevirapīna klīrenss pieaug palielinoties vecumam, atbilstoši palielinoties ķermeņa virsmas laukumam. Nevirapīna ordinēšana 150 mg/m<sup>2</sup> BID (pēc divu nedēļu uzsākšanas 150 mg/m<sup>2</sup> QD) radīja ģeometriski vidējo vai vidējo nevirapīna koncentrāciju starp 4-6 µg/ml (izejot no pieaugušo datiem). Papildus, novērotās nevirapīna koncentrācijas bija savstarpēji salīdzināmas abu metožu gadījumos.

Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) konsolidētās analīzes protokoli 245, 356, 366, 377 un 403 pieļāva izvērtēšanai bērnus jaunākus par 3 mēnešu vecumu (n=17), kas iesaistīti šajos BAKPG pētījumos. Novērotās nevirapīna plazmas koncentrācijas bija līdzīgas pieaugušiem un citām bērnu vecuma grupām, bet bija nepastāvīgākas pacientu starpā, īpaši divu mēnešu vecumā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, ko novēroja vispārpieņemtajos pētījumos. Kancerogenitātes pētījumos konstatēts, ka nevirapīns ierosina aknu audzējus žurkām un pelēm. Visticamāk, šie atklājumi ir saistīti ar nevirapīna kā spēcīga aknu enzīmu induktora darbību, bet ne ar genotoksiskās darbības mehānismu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze  
Laktoze (monohidrāta veidā)  
Povidons K25  
Nātrija cietes glikolāts  
Koloidāls silīcija dioksīds

Magnija stearāts

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Terapijas uzsākšanas iepakojums

Polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija folijas blisteri. Blisterī 7 tabletes. Kartona kārbā 2 blisteri (14 tabletes).

### Uzturošās terapijas iepakojums

Polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija folijas blisteri. Blisterī 10 tabletes. Kartona kārbā 6 vai 12 blisteri (60 vai 120 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 5. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viramune 50 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 10 mg nevirapīna (*nevirapinum*) hemihidrāta veidā.

Katra pudele ar 240 ml Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 2,4 g nevirapīna (hemihidrāta veidā).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 150 mg saharozes, 162 mg sorbīta, 1,8 mg metilparahidroksibenzoāta un 0,24 mg propilparahidroksibenzoāta.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tilpuma vienībā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Balta vai dzeltenbalta homogēna suspensija.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Viramune ir paredzēts lietošanai kombinētas antiretrovirālas terapijas sastāvā HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, pusaudžiem un visa vecuma bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Vislielākā pieredze ar Viramune ir kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Turpmākas terapijas izvēle pēc Viramune jāpamato ar klīnisku pieredzi un rezistences pārbaudi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Viramune drīkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

#### Devas

##### *Pacienti no 16 gadu vecuma*

Ieteicamā Viramune deva ir 20 ml (200 mg) suspensijas vienreiz dienā pirmajās 14 dienās (ir konstatēts, ka šis sākotnējais periods jāievēro, lai samazinātu izsitumu biežumu), pēc tam ordinē pa 20 ml (200 mg) suspensijas divreiz dienā kombinācijā ar vismaz 2 papildus antiretrovirāliem līdzekļiem.

Viramune ir pieejams arī 200 mg tabletēs, kas domātas pacientiem no 16 gadu vecuma, kā arī vecākiem bērniem, īpaši pusaudžiem, kuru svars ir 50 kg un vairāk vai kuru KVL ir virs 1,25 m<sup>2</sup>.

Ja aizmirstās devas fakts ir konstatēts 8 stundu laikā, pacientam deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja ir pagājušas vairāk kā 8 stundas no vajadzīgā brīža, pacientam jālieto jau nākošā deva paredzētajā laikā.

### *Kas jāievēro dozējot*

Pacientiem, kuriem pirmo 14 dienu laikā, lietojot Viramune devu 200 mg/dienā (bērniem 4 mg/kg/dienā vai 150 mg/m<sup>2</sup>/dienā) parādās izsitumi, Viramune devu nedrīkst palielināt, kamēr neizzūd izsitumi. Atsevišķi izsitumu gadījumi rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu). 200 mg dienas devu nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Pacientiem, kuri pārtraukuši nevirapīna lietošanu ilgāk par 7 dienām, jāordinē rekomendētās devas izmantojot divu nedēļu uzsākšanas perioda režīmu.

Par toksicitāti, kuras dēļ nepieciešams pārtraukt Viramune lietošanu, skatīt 4.4. apakšpunktu.

### *Gados vecāki cilvēki*

Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, kam nepieciešama dialīze, tiek rekomendēta papildus 200 mg nevirapīna deva pēc katras dialīzes. Pacientiem ar CLcr  $\geq$  20 ml/min nav nepieciešama devas korekcija, skatīt 5.2. apakšpunktu.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nevirapīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh-C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Kopējā dienas deva nevienam pacientam nedrīkst pārsniegt 400 mg. Viramune devas pielāgošana bērniem vai nu pēc ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), vai ķermeņa masas notiek šādi: izmantojot ĶVL un Mostellera formulu, ieteicamā deva iekšķīgai lietošanai bērniem visās vecuma grupās ir 150 mg/m<sup>2</sup> vienreiz dienā divas nedēļas, pēc tam turpinot ar 150 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā.

Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai (50 mg/5 ml) tilpuma aprēķins bērniem, izmantojot ķermeņa virsmas laukumu par aprēķina pamatu devai 150 mg/m<sup>2</sup>:

<b>ĶVL (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Daudzums (ml)</b>
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

Mostellera formula: 
$$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Augums (cm)} \times \text{svars (kg)}}{3600}}$$

Izmantojot ķermeņa masu par aprēķina pamatu, ieteicamā deva iekšķīgai lietošanai bērniem līdz 8 gadu vecumam ir 4 mg/kg vienreiz dienā divas nedēļas, pēc tam lietojot pa 7 mg/kg divreiz dienā. Ieteicamā deva bērniem vecumā no 8 gadiem un vecākiem ir 4 mg/kg vienreiz dienā divas nedēļas, pēc tam turpina ar 4 mg/kg divreiz dienā.

Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai (50 mg/5 ml) tilpuma aprēķins bērniem pēc divu nedēļu sākotnējā perioda.

Masas diapazons (kg) pacientiem līdz 8 gadu vecumam, kas, pamatojoties uz ķermeņa masu, saņem 7 mg/kg.	Masas diapazons (kg) pacientiem ≥ 8 gadu vecumā, kas, pamatojoties uz ķermeņa masu, saņem 4 mg/kg.	Daudzums (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

Lai novērtētu, kad jākorrigē deva, pacientiem, kas iekšķīgi lieto Viramune suspensiju iekšķīgai lietošanai un ir jaunāki par 16 gadiem, bieži jākontrolē svars vai  $\dot{K}VL$ .

#### Lietošanas veids

Ir svarīgi saņemt pilnīgi visu Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai nozīmēto devu. To būs vieglāk izdarīt ar mēršļirci. Ja tiek izmantota alternatīva mērierīce (piemēram, mērglāze vai tējkarote lielākām devām), tā rūpīgi jāizskalo ar ūdeni un pacientam jāizdzer arī skalošanai izmantotais ūdens. Viramune var lietot gan ēšanas laikā gan neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atkārtota ordinēšana pacientiem, kuriem bijis nepieciešams ilgstošs pārtraukums, stipri izteiktu izsitumu, izsitumu un paaugstinātas jutības reakciju vai klīniska hepatīta dēļ nevirapīna lietošanas laikā.

Pacienti ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C), kā arī gadījumos, kad pirms terapijas ASAT vai ALAT pārsniedz 5 ULN, terapiju drīkst sākt tikai tad, kad ASAT/ALAT stabilizējas zem 5 ULN.

Atkārtota nozīmēšana pacientiem, kuriem iepriekšējā nevirapīna lietošanas reizē ASAT vai ALAT > 5 ULN un agrāk, atkārtoti ordinējot nevirapīnu, novērotas aknu funkcijas novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem, jo var pazemināties nevirapīna plazmas koncentrācija un samazināties tā klīniskā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Viramune drīkst lietot tikai kopā ar vismaz 2 citiem antiretrovirāliem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Viramune nedrīkst lietot kā vienīgo antiretrovirālo līdzekli, jo monoterapija ar jebkuru antiretrovirālo līdzekli izraisa vīrusa rezistenci.

**Pirmās 18 terapijas nedēļas ar nevirapīnu ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra pacienta kontrole, lai izslēgtu iespējamo smago un dzīvību apdraudošo ādas reakciju parādīšanos (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) gadījumus un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN)) un smagu hepatītu/aknu mazspēju. Vislielākais aknu un ādas reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr, jebkura aknu bojājuma risks turpinās ilgāk par šo periodu un monitorēšana jāturpina ar nelieliem intervāliem. Sieviešu dzimums un paaugstināts CD4 šūnu skaits ( $>250/\text{mm}^3$  pieaugušām sievietēm un  $>400/\text{mm}^3$  pieaugušiem vīriešiem), uzsākot nevirapīna terapiju, palielina aknu blakusparādību risku, ja pacientam ir konstatēta HIV-1 RNS vīrusu koncentrācijā plazmā  $\geq 50$  kopijām/ml nevirapīna terapijas sākumā. Tā kā nopietna un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte tika novērota kontrolētos un nekontrolētos pētījumos pārsvarā pacientiem ar HIV-1 vīrusu koncentrāciju plazmā 50 kopijas/ml vai vairāk, nevirapīna terapiju nedrīkst sākt pieaugušām sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs  $250$  šūnas/ $\text{mm}^3$  vai pieaugušiem vīriešiem ar CD4 šūnu skaitu virs  $400$  šūnas/ $\text{mm}^3$ , kuriem plazmā ir konstatēta HIV-1 RNS, kamēr vien ieguvums nepārspēj risku.**

**Dažos gadījumos aknu bojājums ir progresējis, neskatoties uz ārstēšanas pārtraukšanu. Pacientiem, kuriem attīstās hepatīta pazīmes vai simptomi, smagas ādas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcijas, jāpārtrauc nevirapīna lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Nevirapīnu nedrīkst atsākt pēc smagām aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

**Stingri jāievēro devas, īpaši 14 dienu sākuma periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

### Ādas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, galvenokārt pirmo 6 terapijas nedēļu laikā novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot nāves gadījumus, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermālu nekrolīzi un paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem, konstitucionālām izmaiņām un orgānu traucējumiem. Pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā pacients intensīvi jākontrolē. Pacienti uzmanīgi jākontrolē, ja parādās izolēti izsitumi. Ārstēšana ar nevirapīnu ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās stipri izteikti izsitumi, vai izsitumi, kam pievienojas konstitucionāli simptomi (piemēram, drudzis, bullu veidošanās, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, muskuļu vai locītavu sāpes vai vispārējs vājums), ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi. Nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās paaugstinātas jutības reakcijas (izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem vienlaikus ar orgānu traucējumiem, piemēram, hepatītu, eozinofiliju, granulocitopēniju un nieru disfunkciju), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Nevirapīna ordinēšana devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, var palielināt ādas reakciju, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes, biežumu un smagumu.

Pacientiem, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rhabdomiolīze.

Ir zināms, ka, lietojot kopā ar prednizonu (40 mg/dienā pirmo 14 ārstēšanas dienu laikā ar Viramune), ar nevirapīnu saistīto izsitumu biežums nesamazinājās, izsitumu pastiprināšanās varēja būt saistīta ar nevirapīna terapiju pirmo 6 nedēļu laikā.

Ir identificēti daži nopietnu ādas reakciju attīstības riska faktori, tie ir 200 mg dienā (4 mg/kg vai 150 mg/m<sup>2</sup> bērniem) sākumdevas neievērošana, uzsākot ārstēšanas kursu, un novilcināta konsultācija ar ārstu, parādoties sākotnējiem simptomiem. Sievietēm ir augstāks izsitumu attīstības risks nekā vīriešiem, lietojot nevirapīnu vai nevirapīnu nesaturošu terapiju.

Pacienti jāinformē, ka vislielākā nevirapīna toksicitāte saistīta ar izsitumiem. Pacientiem jāzina, ka, parādoties jebkādiem izsitumiem, nekavējoties jāinformē ārsts, un, pēc sākotnējo izsitumu parādīšanās ārsta konsultāciju nekādā gadījumā nevajag novilcināt. Lielākajā daļā gadījumu ar nevirapīna lietošanu saistītie izsitumi parādās pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tāpēc pacientu šajā periodā rūpīgi jānovēro,

lai varētu konstatēt izsitumu parādīšanos. Pacients jāinformē, ka, parādoties izsitumiem, divu pirmo terapijas nedēļu laikā, nedrīkst paaugstināt devu, kamēr izsitumi neizzūd. Sevišķi svarīga ir uzmanīga bērnu novērošana, īpaši pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās, jo šie pacienti var laicīgi neievērot un neziņot par ādas reakcijām. 200 mg dienas devu nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu, sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Jebkuram pacientam ar izteiktiem izsitumiem vai izsitumiem kopā ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, bulloziem izsitumiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, muskuļu vai locītavu sāpēm vai vispārēju vājumu, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Šādiem pacientiem nevirapīna lietošanu nedrīkst atsākt.

Ja ir aizdomas, ka izsitumi pacientiem saistīti ar nevirapīna lietošanu, jāveic aknu funkcijas pārbaudes tests. Pacientiem ar mērenu un smagu enzīmu paaugstināšanos (ASAT vai ALAT > 5 ULN), ilgstoši jāpārtrauc nevirapīna lietošana.

Ja parādās paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem un konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artralģiju, mialģiju un limfadenopātiju, un iesaistās orgānu traucējumi, piemēram, hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija, nevirapīna terapija vienmēr jāpārtrauc, un to nedrīkst atjaunot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Aknu reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu hepatotoksicitāti, ieskaitot fatālu, akūtu hepatītu. Pirmās 18 terapijas nedēļās ir kritiskais periods, kad nepieciešama rūpīga uzraudzība. Vislielākais aknu reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr risks saglabājas arī pēc šī perioda, tāpēc monitorēšana pastāvīgos laika intervālos jāturpina visu terapijas laiku.

Pacientiem, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Paaugstināts ASAT vai ALAT līmenis ( $\geq 2,5$  ULN) un/vai vienlaikus B un/vai C hepatīts antiretrovirālās terapijas sākumā saistīts ar lielāku aknu blakusparādību risku vispārējās antiretrovirālās terapijas laikā, ieskaitot terapijas shēmas ar nevirapīnu.

Iepriekš neārstētām sievietēm dzimuma pacientēm un pacientiem ar paaugstinātu CD4 šūnu skaitu nevirapīna terapijas sākumā ir paaugstināts aknu blakusparādību risks. Sievietēm ir trīsreiz lielāks simptomātisku, bieži ar izsitumiem saistītu aknu notikumu risks nekā vīriešiem (5,8% salīdzinot ar 2,2%), un abu dzimumu iepriekš neārstētiem pacientiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un ar palielinātu CD4 šūnu skaitu, uzsākot nevirapīna lietošanu, ir palielināts simptomātisku aknu notikumu risks. Retrospektīvā pārskatā, pārsvārā par pacientiem ar HIV-1 vīrusu slodzi 50 vai vairāk kopiju/ml plazmā, sievietēm ar CD4 šūnu skaitu  $>250$  šūnām/mm<sup>3</sup> bija 12 reizes augstāks simptomātisku aknu blakusparādību risks, salīdzinot ar sievietēm, kurām CD4 šūnu skaits bija  $< 250$  šūnām/mm<sup>3</sup> (11,0% salīdzinot ar 0,9%). Palielinātu risku konstatēja vīriešiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un CD4 šūnu skaitu  $> 400$  šūnām/mm<sup>3</sup>, salīdzinot ar vīriešiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija  $< 400$  šūnām/mm<sup>3</sup> (6,3% salīdzinot ar 1,2%). Šis palielinātais toksicitātes risks, pamatojoties uz CD4 skaita sliekšņiem, netika konstatēts pacientiem ar nenosakāmu HIV-1 vīrusu slodzi plazmā ( $<50$  kopiju/ml).

Pacienti jāinformē, ka aknu reakcijas ir nozīmīgākā nevirapīna toksicitāte, un tāpēc pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā nepieciešama stingra kontrole. Pacienti jāinformē, ka simptomu parādīšanās gadījumā, kas norāda uz hepatītu, jāapsver nevirapīna pārtraukšana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana, ieskaitot aknu funkcionālo testu pārbaudi.

### Aknu darbības uzraudzība

Pirms nevirapīna ārstēšanas uzsākšanas un terapijas laikā ar noteiktiem intervāliem jāveic klīniskās bioķīmijas testi, ieskaitot aknu funkcijas testus.

Ir ziņots par novirzēm aknu funkcijas testos nevirapīna lietošanas laikā, dažreiz terapijas pirmajās nedēļās.

Bieži aprakstīta asimptomātiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, un tās dēļ nav bijis nepieciešams pārtraukt nevirapīna lietošanu. Asimptomātiska GGT paaugstināšanās nav kontrindikācija terapijas turpināšanai.

Aknu testi jākontrolē ik pēc divām nedēļām pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā, trešajā mēnesī un pēc tam pārbaudes jāveic regulāri. Aknu testi jāpārbauda, ja pacientam parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par hepatītu un/vai paaugstinātu jutību.

Ja pirms terapijas vai tās laikā ASAT vai ALAT  $\geq 2,5$  ULN, tad aknu testi jākontrolē biežāk, regulāru klīnisku vizīšu laikā. Nevirapīnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ASAT vai ALAT pirms terapijas pārsniedz 5 ULN, kamēr ASAT/ALAT nestabilizējas  $< 5$  ULN (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstam un pacientam jābūt piesardzīgam, lai konstatētu hepatīta pirmās pazīmes, tās var būt anoreksija, slikta dūša, dzelte, bilirubinūrija, aholiski izkārnījumi, hepatomegālija vai aknu sāpīgums. Pacients jāinformē, ka, parādoties šiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.

**Ja terapijas laikā ASAT vai ALAT palielinās  $> 5$  ULN, nevirapīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja ASAT vai ALAT atgriežas līdz pamatrādītājam un pacientam nav klīnisku hepatīta, izsitumu, konstitucionālu traucējumu vai orgānu bojājumu pazīmju vai simptomu, individuāli izvērtējot, var būt iespējams atsākt nevirapīna lietošanu, sākumā ordinējot pa 200 mg dienā 14 dienas, turpinot ar 400 mg dienā. Šajos gadījumos nepieciešama biežāka aknu kontrole. Ja aknu funkcijas traucējumi atkārtojas, nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc.**

**Ja parādās klīnisks hepatīts, kam raksturīga anoreksija, slikta dūša, vemšana, dzelte UN laboratorijas testu rezultāti (kā piemēram, mērenas vai smagas aknu funkcijas novirzes, neskaitot GGT), nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc. Viramune nedrīkst atkārtoti ordinēt pacientiem, kam nevirapīna lietošanas ilgstoša atsaukšana bija nepieciešama nevirapīna izraisīta klīniskā hepatīta dēļ.**

### Aknu slimības

Viramune drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar smagām aknu pamatslimībām nav pierādīta. Viramune ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Farmakokinētisko pētījumu rezultāti liecina, ka jāievēro piesardzība, ja nevirapīnu ordinē pacientiem ar mērenu aknu disfunkciju (Child-Pugh B). Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu aknu blakusparādību risks. Ja pacients vienlaikus lieto antivirālu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu iepazīsties ar atbilstošu produktu informāciju.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tajā skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovirālas terapijas laikā palielinās aknu funkcijas traucējumu biežums, uzraudzība jāveic atbilstoši standarta praksei. Ja šādiem pacientiem pasliktinās aknu slimība, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

### Citi brīdinājumi

Pēc-eksponēcijas-profilakse: ir ziņots, ka ar HIV-neinficētiem indivīdiem, kuri saņēma daudzkārtīgas Viramune devas pēc-eksponēcijas-profilaksē (PEP), novēroja smagu hepatotoksicitāti, ieskaitot aknu mazspēju ar nepieciešamu transplantāciju; lietošana nebija aprobēta. Viramune lietošana specifiskā PEP pētījumā nav izvērtēta, īpaši attiecībā uz ārstēšanās ilgumu, un tādēļ ir ļoti neietecama.

Nevirapīns kombinētajā terapijā nav ārstniecības līdzeklis HIV-1 infekcijas gadījumā; pacientiem var turpināties HIV-1 infekcijas progresēšana, ieskaitot oportūnistiskās infekcijas.

Hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, izņemot Depo-medroksiprogesterona acetātu (DMPA), sievietēm, kuras lieto Viramune, nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu plazmas koncentrāciju. Šī iemesla dēļ un arī, lai mazinātu HIV transmisijas risku, rekomendē barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus). Turklāt, ja nevirapīna lietošanas laikā izmanto postmenopauzes hormonālos līdzekļus, tā terapeitiskais efekts jākontrolē.

**Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi:**

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīnisko pētījumu laikā Viramune lietošana ir bijusi saistīta ar ABL holesterīna koncentrācijas palielināšanos un vispārēju kopējās un ABL holesterīna koncentrācijas attiecības uzlabošanu. Tomēr tā kā specifiski pētījumi nav veikti, šo konstatēto faktu klīniskā nozīme nav zināma. Bez tam, Viramune lietošana nav izraisījusi glikozes traucējumus.

**Osteonekroze:** tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

**Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms:** HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportunistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pieejamie farmakokinētiskie dati liecina, ka nav ieteicams vienlaicīgi lietot rifampicīnu un nevirapīnu. Bez tam, nav ieteicama Viramune un sekojošu preparātu vienlaicīga lietošana: efavirenzs, ketokonazols, etravirīns, rilpivirīns, elvitegravīrs (kombinācijā ar kobicistatu), atazanavīrs (vienlaicīgi lietots ar ritonavīru), fosamprenavīrs (ja netiek lietots vienlaicīgi ar zemas devas ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatrikajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu sasilšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdzi hematoloģiskajiem raksturlielumiem.

#### Paaugstināta jutība

**Saharoze:** katrs ml Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 150 mg saharozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltozes nepietiekamību.

Sorbīts: katrs ml Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 162 mg sorbīta. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

Metil- un propil- parahidroksibenzoāti: Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu, kuri var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, aizkavētas).

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevirapīns ir CYP3A un potenciāls CYP2B6 induktors, kura maksimālā ierosinošā darbība rodas 2 – 4 nedēļu laikā pēc daudzu devu terapijas sākšanas.

Šādi metabolizējamo savienojumu koncentrācija plazmā var samazināties, lietojot kopā ar nevirapīnu. Lietojot kombinācijā ar nevirapīnu, ieteicama P450 metabolizētu zāļu terapeitiskās efektivitātes rūpīga uzraudzība.

Nevirapīna absorbciju neietekmē ēdiens, antacīdi vai zāles, kas veidotas ar sārmainu bufervielu.

Mijiedarbības dati ir prezentēti kā ģeometriskais vidējais ar 90% ticamības intervālu (90% TI), kad šādi dati bija pieejami. NN = Nav nosakāms, ↑ = Palielināts, ↓ = Samazināts, ↔ = Nav efekta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<b>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<b>ANTIRETROVIRĀLI LĪDZEKĻI</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanozīns 100 – 150 mg 2 reizes dienā	Didanozīna AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozīna C <sub>min</sub> NN Didanozīna C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Emtricitabīns	Emtricitabīns nav cilvēka CYP 450 enzīmu inhibitors.	Emtricitabīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Abakavīrs	Abakavīrs neinhibē citohroma P450 izoformas cilvēka aknu mikrosomās.	Abakavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lamivudīns 150 mg 2 reizes dienā	Nav lamivudīna šķietamā klīrensa un izkliedes tilpuma pārmaiņu, kas liecina, ka nevirapīns neveicina lamivudīna klīrensu.	Lamivudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Stavudīns: 30/40 mg 2 reizes dienā	Stavudīna AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudīna C <sub>min</sub> NN Stavudīna C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapīns: salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaudi rezultātiem, līmenis nemainījās.	Stavudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg dienā	Tenofovīra līmenis plazmā saglabājās nemainīgs, to lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu.  Tenofovīrs neietekmēja nevirapīna līmeni plazmā.	Tenofovīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.

<p>Zidovudīns 100 - 200 mg 3 reizes dienā</p>	<p>Zidovudīna AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudīna C<sub>min</sub> NN Zidovudīna C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapīns: Zidovudīns neietekmēja nevirapīna farmakokinētiku.</p>	<p>Zidovudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.</p> <p>Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatriskajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu saslimšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdzī hematoloģiskajiem raksturlielumiem.</p>
<p><b>NNRTI</b></p>		
<p>Efavirens 600 mg dienā</p>	<p>Efavirensa AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirensa C<sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirensa C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>Vienlaicīga efavirensa un Viramune lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu) papildus toksicitātes dēļ. Turklāt šāda vienlaicīga lietošana neuzlabo efektivitāti, salīdzinot ar NNRTI monoterapiju (2NN pētījuma rezultātus skatīt 5.1. apakšpunktā).</p>
<p>Etravirīns</p>	<p>Etravirīna lietošana vienlaicīgi ar nevirapīnu var izraisīt nozīmīgu etravirīna koncentrācijas plazmā pazemināšanos un etravirīna terapeitiskā efekta zudumu.</p>	<p>Viramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Viramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>PI</b>		
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg dienā 400/100 mg dienā	<p><u>Atazanavīrs/r 300/100 mg:</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavīra/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavīra/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavīrs/r 400/100 mg</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavīra/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavīra/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (salīdzinot ar 300/100 mg bez nevirapīna)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Atazanavīra/ritonavīra kombinācija ar Viramune, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/ritonavīrs 400/100 mg 2 reizes dienā	<p>Darunavīra AUC ↔ 1,24 (0,97-1,57) Darunavīra C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavīra C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavīru lietot vienlaicīgi ar Viramune var bez devas pielāgošanas.
Fosamprenavīrs 1400 mg 2 reizes dienā	<p>Amprenavīra AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavīra C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Viramune nav ieteicams lietot kopā ar fosamprenavīru, ja fosamprenavīru nelieto vienlaikus ar ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700/100 mg 2 reizes dienā	<p>Amprenavīra AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavīra C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lopinavīrs/ritonavīrs (kapsulas) 400/100 mg 2 reizes dienā	<p><u>Pieaugušie pacienti:</u> Lopinavīra AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavīra C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavīra C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Kombinējot ar Viramune, ieteicams paaugstināt lopinavīra/ritonavīra devu līdz 533/133 mg (4 kapsulas) vai 500/125 mg (5 tabletes) divreiz dienā ēšanas laikā. Viramune lietojot kombinācijā ar lopinavīru, deva nav jāpielāgo.

Lopinavīrs/ritonavīrs (šķīdums iekšķīgai lietošanai) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 reizes dienā	<b>Bērni:</b> Lopinavīra AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavīra C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavīra C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bērniem, lietojot kombinācijā ar Viramune, jāapsver lopinavīra/ritonavīra devas palielināšana līdz 300/75 mg/m <sup>2</sup> divreiz dienā kopā ar ēdienu īpaši tiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par samazinātu jutību pret lopinavīru/ritonavīru.
Ritonavīrs 600 mg 2 reizes dienā	Ritonavīra AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavīra C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavīra C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapīns: vienlaicīga lietošana nerada klīniski nozīmīgas nevirapīna līmeņa plazmā pārmaiņas.	Ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Sakvinavīrs/ritonavīrs	Ierobežoti pieejamie dati par sakvinavīra mīksto želatīna kapsulu lietošanu kopā ar ritonavīru neliecina par klīniski nozīmīgu sakvinavīra mijiedarbību, lietojot vienlaikus ar ritonavīru un nevirapīnu.	Sakvinavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tipranavīrs/ritonavīrs 500/200 mg 2 reizes dienā	Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ierobežoti IIa fāzes pētījuma, kurā piedalās ar HIV inficēti pacienti, dati liecina par klīniski nenozīmīgu TPV C <sub>min</sub> samazināšanos par 20%.	Tipranavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
<b>IEKĻŪŠANU ŠŪNĀ KAVĒJOŠAS ZĀLES</b>		
Enfuvirtīds	Metabolisma veida dēļ nav gaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska enfuvirtīda un nevirapīna mijiedarbība.	Enfuvirtīdu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Maraviroks 300 mg dienā	Maraviroka AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroka C <sub>min</sub> NN Maraviroka C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52), salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaužu rezultātiem  Nevirapīna koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Maraviroku un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>INTEGRĀZES INHIBITORI</b>		
Elvitegravīrs/ kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Kobicistats, citohroma P450 3A inhibitors nozīmīgi inhibē aknu enzīmus, tāpat kā citus metabolisma ceļus. Tādēļ, to vienlaicīga lietošana radīs nevirapīna un kobicistata līmeņa plazmā pārmaiņas.	Viramune vienlaicīga lietošana ar elvitegravīru (kombinācijā ar kobicistatu) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Raltegravīrs 400 mg 2 reizes dienā	Nav pieejami klīniski dati. Raltegravīra metabolisma veida dēļ mijiedarbība nav gaidāma.	Raltegravīru un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.

<b>ANTIBIOTIKAS</b>		
Klaritromicīns 500 mg 2 reizes dienā	<p>Klaritromicīna AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicīna C<sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicīna C<sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolīta 14-OH klaritromicīna AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapīna AUC ↑ 1,26 Nevirapīna C<sub>min</sub> ↑ 1,28, Nevirapīna C<sub>max</sub> ↑ 1,24, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbauci rezultātiem.</p>	<p>Klaritromicīna iedarbība bija ievērojami samazināta, 14-OH metabolīta iedarbība bija palielināta. Klaritromicīna aktīvajam metabolītam ir samazināta aktivitāte pret <i>Mycobacterium avium</i> intracelulāro kompleksu, kopējā efektivitāte pret patogēnu var būt izmainīta.</p> <p>Jāapsver klaritromicīnam alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna lietošana. Ieteicama aknu patoloģiju rašanās stingra uzraudzība.</p>
Rifabutīns 150 vai 300 mg dienā	<p>Rifabutīna AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutīna C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutīna C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Ziņots par klīniski nenozīmīgu nevirapīna šķietamā klīrensa palielināšanos (par 9%), salīdzinot ar iepriekšējiem datiem.</p>	<p>Nav nozīmīgas ietekmes uz rifabutīna un Viramune vidējiem PK parametriem. Rifabutīnu un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.</p> <p>Tomēr, augstas interindividuālās mainības dēļ dažiem pacientiem var novērot izteiktu rifabutīna iedarbības pastiprināšanos, un var būt lielāks rifabutīna toksicitātes risks, tādēļ, vienlaikus lietojot, jāievēro piesardzība.</p>
Rifampicīns 600 mg dienā	<p>Rifampicīna AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicīna C<sub>min</sub> NN Rifampicīna C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapīna AUC ↓ 0,42 Nevirapīna C<sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapīna C<sub>max</sub> ↓ 0,50, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbauci rezultātiem.</p>	<p>Viramune un rifampicīnu nav ieteicams lietot kombinācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir maz klīnisku datu par Viramune devas pielāgošanu, lietojot vienlaikus ar rifampicīnu.</p> <p>Ārstiem, kam jāārstē pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar tuberkulozi un saņem Viramune, jāapsver rifampicīna kombinācijas aizstāšana ar rifabutīnu.</p>
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Flukonazols 200 mg dienā	<p>Flukonazola AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazola C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazola C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapīns: ietekme: ↑100%, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbauci datiem, kad nevirapīns tika lietots viens pats.</p>	<p>Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, paaugstinātas Viramune iedarbības riska dēļ jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jāuzrauga.</p>

Itrakonazols 200 mg dienā	Itrakonazola AUC ↓ 0,39 Itrakonazola C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapīns: nebija nozīmīgas nevirapīna farmakokinētikas raksturlielumu atšķirības.	Jāapsver itrakonazola devas palielināšanas nepieciešamība, ja šīs divas zāles tiek lietotas vienlaikus.
Ketokonazols 400 mg reizi dienā	Ketokonazola AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazola C <sub>min</sub> NN Ketokonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapīna līmenis plazmā: ↑1,15-1,28, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaudi rezultātiem.	Ketokonazolu un Vīramune nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HRONISKA B UN C HEPATĪTA GADĪJUMĀ</b>		
Adefovīrs	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un adefovīra antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Adefovīrs neietekmēja nevienu no zināmām CYP izoformām, kas iesaistās zāļu metabolismā cilvēkam un tiek izvadītas caur nierēm. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Adefovīru un Vīramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Entekavīrs	Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors. Entekavīra metabolisma ceļa dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Entekavīru un Vīramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Interferoni (pegilēts alfa 2a un alfa 2b interferons)	Interferoniem nepiemīt zināma ietekme uz CYP 3A4 vai 2B6. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Interferonus un Vīramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Ribavirīns	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un ribavirīna antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Ribavirīns neinhibē citohroma P450 enzīmus, un nav pierādījumu no toksicitātes pētījumiem, ka ribavirīns inducē aknu enzīmus. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Ribavirīnu un Vīramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Telbivudīns	Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, induktors vai inhibitors. Telbivudīna metabolisma dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Telbivudīnu un Vīramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.

<b>ANTACĪDI LĪDZEKĻI</b>		
Cimetidīns	Cimetidīns: nav gaidāma nozīmīga ietekme uz cimetidīna FK parametriem.  Nevirapīna $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidīnu un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTITROMBOTISKI LĪDZEKĻI</b>		
Varfarīns	Mijiedarbība starp nevirapīnu un antitrombotisko līdzekli varfarīnu ir kompleksa, un, lietojot vienlaicīgi, recēšanas laiks var gan saīsināties, gan pagarināties.	Jānodrošina rūpīga antikoagulācijas līmeņa uzraudzīšana.
<b>KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI</b>		
Depo-medroksiprogesterona acetāts (DMPA) 150 mg ik pēc 3 mēnešiem	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapīna AUC ↑ 1,20 Nevirapīna $C_{max}$ ↑ 1,20	Vienlaicīga Viramune lietošana neietekmē DMPA ovulāciju nomācošo darbību. DMPA un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Etinilestradiols (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE $C_{min}$ NN EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Sievietēm, kas lieto Viramune, nedrīkst lietot perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus kā vienīgo kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atbilstošas hormonālās kontracepcijas līdzekļu (perorālu vai citādi lietojamu), izņemot DMPA, devas kombinācijā ar Viramune nav noskaidrotas, ņemot vērā drošumu un efektivitāti.
Noretindrons (NET) 1,0 mg dienā	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET $C_{min}$ NN NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
<b>ANALGĒTIKI/OPIOĪDI</b>		
Metadona individuāla pacienta deva	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadona $C_{min}$ NN Metadona $C_{max}$ ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Pacienti, kas regulāri lieto metadonu, sākot ārstēšanu ar Viramune, jānovēro attiecībā uz abstinences simptomiem, un atbilstoši jāpielāgo metadona deva.

<b>AUGU VALSTS LĪDZEKĻI</b>		
Asinszāle	Nevirapīna koncentrācija serumā var samazināties, to lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Tas notiek asinszāles izraisītās zāļu metabolisma enzīmu un/vai transporta proteīnu inducēšanas dēļ.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar Viramune (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāli saturošu preparātu, jāpārbauda nevirapīna un, ja iespējams, vīrusu līmenis un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nevirapīna līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešama Viramune devas pielāgošana. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

#### Cita informācija

Nevirapīna metabolīti: pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos neietekmē dapsona, rifabutīna, rifampicīna un trimetoprīma/sulfametoksazola klātbūtne. Ketokonazols un eritromicīns būtiski inhibē nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietes, kuras lieto nevirapīnu, perorālos kontraceptīvos līdzekļus nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Šobrīd pieejamie dati neuzrāda malformatīvu vai fetoneonātālu toksicitāti grūtniecēm. Šobrīd citi nozīmīgi epidemioloģiski dati nav pieejami. Veicot reprodukcijas pētījumus ar grūsnām žurkām un trušiem, teratogēna ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Grūtniecēm nevirapīns nozīmējams, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakarā ar biežāk novēroto hepatotoksicitāti sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs 250 šūnām/mm<sup>3</sup> un nosakāmām HIV-1 RNS plazmā (50 vai vairāk kopiju/ml, šis iemesls jāņem vērā apsverot terapijas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pietiekami daudz pierādījumu, lai pamatotu, ka palielinātā toksicitātes riska neesamība, kas novērota iepriekš ārstētām sievietēm, sākot nevirapīna lietošanu, kurām ir nenosakāma vīrusu koncentrācija (mazāk nekā 50 kopiju/ml HIV-1 plazmā) un CD4 šūnu skaits vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, attiecas arī uz grūtniecēm. Visos randomizētajos pētījumos, kas aplūkoja šo tēmu, netika iekļautas grūtnieces, un kohortu pētījumos kā arī meta-analīzēs bija mazs grūtnieču skaits.

##### Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos žurkām konstatētas traucētas auglības pazīmes.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.**

Nav specifisku pētījumu, lai novērtētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pacienti jābrīdina, ka Viramune lietošanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā nogurums. Tādēļ jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus. Ja pacientiem rodas nogurums,

tiem jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Lietošanas drošuma raksturojuma apkopojums

Visu klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar Viramune terapiju: izsitumiem, alergiskām reakcijām, hepatītu, izmainītiem aknu funkcionāliem testiem, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpēm vēderā, nogurumu, drudzi, galvassāpēm un mialģiju.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir konstatēts, ka visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiskā epidermālā nekrolīze, smags hepatīts/aknu mazspēja un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam raksturīgi izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artralģiju, mialģiju un limfadenopātiju, plus viscerāli bojājumi, kā hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, kurām iespējama cēloņsakarība ar Viramune lietošanu. Biežuma noteikšana balstās uz klīnisko pētījumu datiem par notikumiem, kuriem domājams ir cēloņsakarība ar Viramune terapiju.

Biežums ir noteikts balstoties uz sekojošu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Bieži granulocitopēnija  
Retāk anēmija

##### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Bieži paaugstināta jutība (arī anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene)  
Retāk anafilaktiska reakcija  
Reti zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem

##### *Nervu sistēmas traucējumi*

Bieži galvassāpes

##### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Bieži slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja

##### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Bieži hepatīts (arī smaga un dzīvību apdraudoša hepatotoksicitāte (1,9%))  
Retāk dzelte  
Reti akūts hepatīts (kas var būt letāls)

##### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Ļoti bieži izsitumi (12,5%)  
Retāk Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermālā nekrolīze (kas var būt letāla) (0,2%), angioedēma, nātrene

##### *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Retāk artralģija, mialģija

##### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži nogurums, drudzis

### *Izmeklējumi*

Bieži	aknu funkcionālo testu rezultātus pārmaiņas (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis; paaugstināts transamināžu līmenis; paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis; paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis; hipertransaminazēmija)
Retāk	samazināts fosfātu līmenis asinīs, paaugstināts asinsspiediens

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pētījumā 1100.1090, no kura visvairāk (n=28) blakusparādību gadījumi tika saņemti, pacientiem placebo grupā granulocitopēnijas biežums bija augstāks (3,3%) nekā nevirapīna grupā (2,5%).

Anafilaktiska reakcija tika novērota pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, bet netika novērota randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos. Šīs reakcijas biežuma kategorija tika noteikta statistiski, pamatojoties uz kopējo pacientu skaitu (n=2718), kuri saņēma nevirapīnu klīniskajos pētījumos.

Samazināts fosfātu līmenis asinīs un paaugstināts asinsspiediens tika novērota klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot ar tenofoviru/emtricitabīnu.

### *Vielmaiņas raksturlielumi*

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kombinēta antiretrovirāla terapija, kad nevirapīns tiek lietots kopā ar citām antiretrovirālām zālēm, tiek saistīta ar sekojošām blakusparādībām: pankreatītu, perifērisku neiropātiju un trombocitopēniju. Parasti šīs blakusparādības tiek asociētas ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, un tās varētu sagaidīt, lietojot šos līdzekļus kombinācijā ar nevirapīnu; maz ticams, ka tās izraisa nevirapīns. Retos gadījumos ir ziņots par hepatorenālu mazspējas sindromu.

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportunistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts); tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas antiretrovirālas terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Āda un zemādas audi*

Visbiežāk nevirapīna klīniskā toksicitāte saistīta ar izsitumiem, kontrolētu pētījumu laikā ar Vīramune saistītus izsitumus konstatēja 12,5% pacientu, kas lietoja kombinēto terapiju.

Parasti izsitumi ir viegli vai mēreni, tie ir makulopapulāri, eritematozi ādas izsitumi, ar niezi vai bez tās, lokalizēti uz ķermeņa, sejas un ekstremitātēm. Ir ziņots par paaugstinātu jutību (anafilaktiskām reakcijām, angioedēmu un nātreni). Ir arī ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kam raksturīgi tikai izsitumi vai zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam pievienojas tādi simptomi kā drudzis, artrālģija, mialģija un limfadenopātija, plus orgānu traucējumi kā hepatīts, eozinofilija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija.

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN). Ir ziņots par letāliem SJS, TEN un zāļu izraisītu reakciju gadījumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem. Lielākā daļā gadījumu smagi izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā, dažreiz nepieciešama hospitalizācija, vienam pacientam bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## *Aknas un žultsceļi*

Visbiežāk novērotās novirzes laboratorijas testos bija aknu funkcijas testu rādītāju palielināšanās, ieskaitot ALAT, ASAT, GGT, kopējo bilirubīnu un sārmaino fosfatāzi. Visbiežāk novērota GGT asimptomātiska paaugstināšanās. Ir ziņots par dzeltes gadījumiem. Pacientiem, ko ārstēja ar nevirapīnu, novērota arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte, ieskaitot fatālu fulminantu hepatītu. Visbiežākais smagu aknu blakusparādību vēstnesis bija paaugstināti aknu funkcijas testu rādītāji. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kurā nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar 361 bērnu, kuru vairums tika ārstēti ar ZDV un/vai ddl, visbiežāk novērotās un ar nevirapīnu saistītās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Granulocitopēnija tika biežāk novērota bērniem. Atklātā klīniskā pētījumā (ACTG 180) 5/37 bērnu (13,5%) granulocitopēnija tika novērtēta kā zāļu izraisīta. ACTG 245, dubultklā placebo kontrolētā pētījumā, nopietnas zāļu izraisītas granulocitopēnijas biežums bija 5/305 (1,6%). Ir ziņots par atsevišķiem pacientiem šajā populācijā, kam novērots Stīvensa-Džonsona sindroms vai Stīvensa-Džonsona/toksiskās epidermālās nekrolīzes pārejas sindroms.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav zināms nevirapīna antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā. Ir ziņots par Viramune pārdozēšanas gadījumiem, lietojot devas 800-6000 mg dienā, līdz 15 dienām. Pacientiem parādījās tūska, mezglainā eritēma, nogurums, drudzis, galvassāpes, bezmiegs, slikta dūša, plaušu infiltrāti, izsitumi, vertigo, vemšana, transamināžu līmeņa paaugstināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Visas šīs blakusparādības pēc nevirapīna lietošanas pārtraukšanas izzuda.

### Pediatriskā populācija

Ziņots par vienu stipras, nejaušas pārdozēšanas gadījumu jaundzimušajam. Ieņemtā deva 40 reižu pārsniedza ieteikto 2 mg/kg dienas devu. Novēroja vieglu izolētu neitropēniju un hiperlaktatēmiju, kas spontāni izzuda vienas nedēļas laikā bez jebkādam klīniskām komplikācijām. Pēc viena gada bērna attīstība joprojām bija normāla.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG01.

### Darbības mehānisms

Nevirapīns ir HIV-1 NNRTI. Nevirapīns ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, tomēr tam nepiemīt bioloģiski nozīmīga inhibējoša iedarbība uz HIV-2 reverso transkriptāzi vai eukariotiskajām  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  vai  $\delta$  DNS polimerāzēm.

## Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Vidējā nevirapīna EC<sub>50</sub> vērtība (50 % no inhibējošās koncentrācijas) pret M HIV-1 izolātiem no radniecīgajām A, B, C, D, F, G un H grupām, kā arī cirkulējošajām rekombinētajām formām (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG un CRF12\_BF, kuru replikācija notiek cilvēka embrija 293. tipa nieru šūnās, ir 63 nM. 2923 klīnisko izolātu grupā, kurā dominēja B HIV-1 apakštipa klīniskie izolāti, vidējā EC<sub>50</sub> vērtība bija 90 nM. Līdzīgas EC<sub>50</sub> vērtības tika iegūtas, nevirapīna pretvīrusu aktivitāti, nosakot perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, monocītu makrofāgu atvasinājumos vai limfoblastoīdu šūnu līnijā. Šūnu kultūrā nevirapīnam nebija pretvīrusu aktivitātes pret O grupas HIV-1 izolātiem vai HIV-2 izolātiem.

Kombinācijā ar efavirenzu, nevirapīns *in vitro* izrādīja spēcīgu antagonistisku anti-HIV-1 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu) un bija antagonistisks ar proteāzes inhibitoru ritonavīru vai kombinācijas inhibitoru enfuvirtīdu. Nevirapīns izrādīja sinerģisku anti-HIV-1 aktivitāti kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, sakvinavīru un tipranavīru, un NRTI abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. Nevirapīna anti-HIV-1 aktivitātei *in vitro* pretēji darbojās anti-HBV zāles adefovīrs un anti-HCV zāles ribavīrīns.

## Rezistence

*In vitro* šūnu kultūrās ir iegūti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret nevirapīnu (100-250 reizes mazāku). Atkarībā no izmantotā vīrusa celma un šūnu līnijas, genotipa analīzes rezultāti pierādīja HIV-1 RT gēnu Y181C un/vai V106A mutācijas. Ja tika izvēlēts nevirapīns kombinācijā ar dažiem citiem NNRTI, laiks, līdz šūnu kultūrā parādījās rezistence pret nevirapīnu, nemainījās.

Analizējot genotipu izolātiem, kas iegūti no antiretrovīrusu līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem pēc viroloģiskas neveiksmes (n = 71), kuri 48 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu vai stavudīnu nevirapīnu saņēma 1 reizi dienā (n = 25) vai 2 reizes dienā (n = 46), tika konstatēts, ka izolātos, kas iegūti attiecīgi 8 no 25 pacientiem un 23 no 46 pacientiem ir viens vai vairāki ar rezistenci pret NNRTI saistīti aizvietojumi: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L un M230L.

## Krustotā rezistence

*In vitro* novērota ātra HIV celmu, kuriem piemīt krustotā rezistence pret NNRTI, parādīšanās. Pēc viroloģiskas neveiksmes, lietojot nevirapīnu, paredzama krustota rezistence pret efavirenzu. Atkarībā no rezistences testēšanas rezultātiem vēlāk iespējams izmantot etavirīnu saturošu terapijas shēmu. Krustota rezistence starp nevirapīnu un HIV proteāzes inhibitoriem, HIV integrāzes inhibitoriem vai HIV iekļuves inhibitoriem nav ticama, jo atšķiras iesaistītās enzīmu mērķa struktūras. Līdzīgā veidā pastāv maza krustotas rezistences iespēja starp nevirapīnu un NRTI, jo molekulas ar reverso transkriptāzi saistās dažādās vietās.

## Klīniskie rezultāti

Viramune ir ticis pētīts, gan ārstējot ar to pirmo reizi, gan atkārtoti.

## Pētījumi ar terapiju nesaņēmušiem pacientiem

### *2NN pētījums*

Dubultais nenukleozīdu pētījums 2NN bija randomizēts, nemaskēts prospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta NNRTI nevirapīns, efavirenza un abu zāļu vienlaicīga lietošana.

1216 antiretrovīrusu terapiju nesaņēmuši pacienti, kuriem pirms terapijas sākuma HIV-1 RNS kopiju koncentrācija plazmā pārsniedza 5000 kopijas/ml, tika iedalīti 48 nedēļas ilgai terapijai ar 400 mg Viramune vienu reizi dienā, 200 mg Viramune divas reizes dienā, 600 mg efavirenza vienu reizi dienā vai Viramune (400 mg) un efavirenzu (800 mg) vienu reizi dienā kopā ar stavudīnu un lamivudīnu.

Primārais galarezultāts (terapijas neveiksme) bija definēts kā HIV-1 RNS koncentrācijas samazināšanās plazmā par mazāk nekā 1 log<sub>10</sub> pirmo 12 nedēļu laikā vai sākot ar 24. nedēļu divas reizes pēc kārtas konstatētas vairāk nekā 50 kopijas/ml, vai slimības progresija.

Vidējais vecums bija 34 gadi un aptuveni 64 % pacientu bija vīrieši, bet grupās, kas saņēma Viramune (2 reizes dienā) vai efavirenu, vidējais CD4 šūnu skaits bija attiecīgi 170 un 190 šūnas/mm<sup>3</sup>. Nozīmīgu demogrāfisko parametru un sākotnējo raksturlielumu atšķirību starp grupām nebija.

Iepriekš noteiktie primārie efektivitāti raksturojošie parametri tika salīdzināti starp grupu, kas divas reizes dienā saņēma Viramune, un efavirena terapijas grupu.

No efektivitātes, kas tika noteikta pēc nesekmīgas terapijas gadījumu biežuma, un ne no viena terapijas neveiksmi raksturojošā parametra viedokļa, tostarp arī viroloģiskās neveiksmes viedokļa nevirapīna lietošana 2 reizes dienā un efavirena shēma nozīmīgi neatšķīrās ( $p = 0,091$ ). Vienlaicīga nevirapīna (400 mg) un efavirena lietošana (800 mg) bija saistīta ar lielāku klīnisko nevēlamo blakusparādību, kā arī nesekmīgas terapijas gadījumu biežumu (53,1 %). Tā kā terapijas shēma nevirapīns + efavirens papildu efektivitāti nenodrošināja un izraisīja vairāk nevēlamo blakusparādību, nekā abu zāļu lietošana atsevišķi, šī shēma nav ieteicama.

20 % pacientu, kuriem bija nozīmēts nevirapīns divas reizes dienā, un 18 % pacientu, kuriem bija nozīmēts efavirens, tika novērota vismaz viena 3. vai 4. smaguma pakāpes klīniskā blakusparādība. Kā klīniska blakusparādība aprakstīts klīnisks hepatīts grupās, kas divas reizes dienā saņēma nevirapīnu vai lietoja efavirenu, bija attiecīgi 10 (2,6 %) un 2 (0,5 %) pacientiem. Pacientu daļa, kam bija vismaz viena ar aknām saistīta 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatēta toksicitātes izpausme, divas reizes dienā lietojot nevirapīnu vai lietojot efavirenu, bija attiecīgi 8,3 % un 4,5 %. No pacientiem ar 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatētu toksicitātes izpausmi vienlaicīga B vai C hepatīta vīrusa infekcija grupā, kas divas reizes dienā lietoja nevirapīnu, bija attiecīgi 6,7 % un 20,0 % pacientu, bet efavirena grupā – attiecīgi 5,6 % un 11,1 % pacientu.

### *3 gadus ilgs 2NN lietošanas novērojums*

Šis bija retrospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta 3 gadus ilga Viramune un efavirena pretvīrusu efektivitāte (kombinācijā ar stavudīnu un lamivudīnu) no 49. līdz 144. nedēļai pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 2NN. Šajā pētījumā lūdza piedalīties pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā 2NN un 48. nedēļā, kad pētījums tika slēgts, joprojām tika aktīvi novēroti un ārstēti pētījuma klīnikā. Pētījuma primārie gala uzstādījumi (pacientu, kuru terapija bija neveiksmīga, procentuālais daudzums), kā arī sekundārie gala uzstādījumi un pamatterapija bija līdzīgi kā sākotnējā 2NN pētījumā.

Šī pētījuma laikā tika dokumentēta ilgstoša, vismaz trīs gadus ilga atbildreakcija uz Viramune, un no terapijas neveiksmes viedokļa tika pierādīta 200 mg lielu Viramune devu lietošanas divas reizes dienā un efavirena shēmas ekvivalence 10 % intervālā. Tika pierādīts, ka nepastāv statistiski nozīmīga atšķirība starp primāro ( $p = 0,92$ ) un sekundāro rezultātu, izmantojot efavirena shēmu vai lietojot Viramune 200 mg divas reizes dienā.

### Pētījumi ar terapiju saņēmušiem pacientiem

#### *NEFA pētījums*

NEFA pētījums bija kontrolēts prospektīvs randomizēts pētījums, kura laikā tika vērtētas terapijas izvēles iespējas pacientiem, kuri pāriet no terapijas shēmas uz proteāžu inhibitoru (PI) bāzes uz Viramune, efavirena vai abakavīra lietošanu.

Pētījumā tika randomizēti iesaistīti 460 pieaugušie, kuri lietoja divus nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un vismaz vienu PI un kuriem vismaz pēdējos 6 mēnešus pirms pārejas no PI uz Viramune (155 pacienti), efavirenu (156 pacienti) vai abakavīru (149 pacienti) HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija mazāka par 200 k/ml.

Pētījuma primārais galauzstādījums bija nāve, progresija līdz iegūtam imūndeficīta sindromam vai HIV-1 RNS koncentrācijas palielināšanās līdz 200 kopijām mililitrā vai vairāk.

Pēc 12 mēnešiem saskaņā ar aprēķinu pēc Kaplana – Meijera metodes rezultāta sasniegšanas iespēja Viramune grupā bija 10 %, efavirenza grupā – 6 %, bet abakavīra grupā – 13 % (saskaņā ar ārstēto pacientu datu analīzes rezultātiem  $p = 0,10$ ).

Kopējais nevēlamo blakusparādību biežums abakavīra grupā bija ievērojami mazāks (61 pacientam jeb 41 % pacientu) nekā nevirapīna grupā (83 pacientiem jeb 54 % pacientu) vai efavirenza grupā (89 pacientiem jeb 57 % pacientu). Nevēlamo blakusparādību dēļ dalību pētījumā pārtraukušo pacientu skaits abakavīra grupā (9 pacienti jeb 6 % pacientu) bija ievērojami mazāks nekā nevirapīna grupā (26 pacienti jeb 17 % pacientu) vai efavirenza grupā (27 pacienti jeb 17 % pacientu).

### Perinatālā transmisija

Veikti vairāki pētījumi, lai pārbaudītu Viramune lietošanu saistībā ar perinatālo transmisiju, no kuriem nozīmīgākais ir HIVNET 012. Šis pētījums liecināja par nozīmīgu transmisijas samazināšanos, lietojot vienu nevirapīna devu (13,1% ( $n = 310$ ) Viramune grupā, salīdzinot ar 25,1% ( $n = 308$ ) īpaši īsas darbības zidovudīna grupā ( $p = 0,00063$ )). Monoterapija ar Viramune bija saistīta ar NNRTI rezistences attīstīšanos. Viena nevirapīna deva mātēm vai zīdaiņiem var samazināt efektivitāti, ja šiem pacientiem HIV ārstēšanas shēma, lietojot nevirapīnu, ir sākta vēlāk 6 mēnešu laikposmā vai ātrāk Cītu antiretrovirālu līdzekļu kombinēšana ar vienas devas nevirapīnu samazina nevirapīna rezistences rašanos. Ja pieejamas citas antiretrovirālas zāles, vienas devas Viramune shēmu jākombinē ar papildu efektīvām antiretrovirālām zālēm (kā iesaka starptautiski atzītas vadlīnijas).

Šo datu klīniskā nozīme attiecībā uz Eiropas populāciju nav vēl noteikta. Turklāt, lietojot Viramune kā vienīgo līdzekli, lai novērstu HIV-1 infekcijas vertikālo transmisiju, nevar izslēgt hepatotoksicitātes risku mātei un bērnam.

### Pediatriskā populācija

48 nedēļu Dienvidāfrikas pētījuma BI 1100.1368 rezultāti apstiprināja, ka 4/7 mg/kg un 150 mg/m<sup>2</sup> devu grupās nevirapīna panesamība bija laba un tas bija efektīvs iepriekš antiretrovirālu terapiju nesaņēmušu bērnu ārstēšanai. Abu devu grupās tika novērota procentuālā ziņā izteikta uzlabošanās CD4+ šūnām līdz 48. nedēļai. Abu devu lietošanas shēmas arī efektīvi mazināja vīrusu slodzi. Šajā 48 nedēļu pētījumā nevienā devu grupā netika novēroti neparedzēti drošuma dati.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ir pierādīts, ka Viramune tablešu un suspensijas iekšķīgai lietošanai biopieejamība ir salīdzināma, tās var savstarpēji aizstāt devās līdz 200 mg.

Uzsūkšanās: veselīgiem brīvprātīgiem un pacientiem ar HIV1 infekciju pēc perorālas lietošanas nevirapīns ātri absorbējas (>90%). Absolūtā biopieejamība 12 veseliem pieaugušiem pēc vienreizējas devas bija 93±9% (vidējā SN) 50 mg tabletēm un 91±8% iekšķīgi lietojamam šķīdumam. Maksimālā nevirapīna koncentrācija plazmā 2±0,4 µg/ml (7.5 µM) pēc vienreizējas 200 mg devas ieņemšanas tika sasniegta 4 stundu laikā. Daudzkārtēju devu lietošanas laikā konstatēja, ka devu diapazonā no 200 līdz 400 mg/dienā nevirapīna maksimālā koncentrācija palielinās lineāri. Literatūras dati par 20 HIV inficētiem pacientiem liecina, ka pacientiem, lietojot 200 mg nevirapīna divreiz dienā, stabila stāvokļa  $C_{max}$  ir 5,74 mikrogrami/ml (5,00-7,44) un  $C_{min}$  ir 3,73 mikrogrami/ml (3,20-5,08) ar AUC 109,0 h\*mikrogrami/ml (96,0-143,5). Citi publicētie dati apstiprina šos slēdzienus. Ilgtermiņa efektivitāte visvairāk iespējama pacientiem, kuriem minimālais nevirapīna līmenis pārsniedz 3,5 mikrogramus/ml.

Izkliede: fizioloģiska pH apstākļos nevirapīns ir lipofils un būtībā nejonizēts. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem pieaugušiem nevirapīna izkļiedes tilpums ( $V_{dss}$ ) bija 1,21±0,09 l/kg, kas liecina par to, ka nevirapīns plaši izkļiedējas cilvēka organismā. Nevirapīns viegli šķērso placentāro barjeru un ir atrodams mātes pienā. Tā saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 60% atbilstoši plazmas koncentrācijai 1-10 µg/ml. Nevirapīna koncentrācija cilvēka cerebrospīnālajā šķīdumā ( $n=6$ ) bija 45%

(±5%) no plazmas koncentrācijas; šī attiecība aptuveni atbilst ar plazmas proteīniem nesaistītai frakcijai.

**Biotransformācija un eliminācija:** *In vivo* pētījumos ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām pierādīts, ka nevirapīns ekstensīvi biotransformējas citohroma P450 (oksidatīvo) metabolisma ceļā līdz vairākiem hidroksilētiem metabolītiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka nevirapīna oksidatīvā metabolisma mediators ir galvenokārt citohroma P450 izoenzīms no CYP3A saimes, lai gan arī citiem izoenzīmiem var būt sekundāra loma. Masas bilances/ekskrēcijas pētījumos veselīgiem vīriešu dzimtes brīvprātīgajiem, kam ordinēja nevirapīnu līdz stabilam stāvoklim pa 200 mg 2 reizes dienā, turpinot ar vienreizēju 50 mg 14C-nevirapīna devu, tika atklāti apmēram 91,4±10,5% no radioaktīvās devas, kas galvenokārt izdalījās urīnā (81,3±11,1%), pārstāvot primāro ekskrecijas ceļu, salīdzinot ar fekālijām (10,1±1,5%). Vairāk nekā 80% radioaktivitātes urīnā nodrošināja hidroksilēto metabolītu glikuronīda konjugāti. Citohroma P450 metabolisms, glikuronīdu konjugācija un glikuronēto metabolītu ekskrecija urīnā attēlo galveno nevirapīna biotransformācijas un eliminācijas ceļu cilvēku organismā. Tikai nelielu (<5%) urīna radioaktivitātes frakciju (< 3% no kopējās devas) nodrošināja neizmainītais savienojums, tāpēc renālai ekskrecijai neizmainītā savienojuma eliminācija ir maza nozīme.

Ir pierādīts, ka nevirapīns ir aknu citohroma P450 metabolisko enzīmu ierosinātājs. Autoindukcijas farmakokinētikai raksturīga apmēram 1,5-2 kārtīga nevirapīna perorālā klīrensa palielināšanās, ārstēšanu turpinot ar vienreizēju 200-400 mg devu 2 līdz 4 nedēļas. Autoindukcijai raksturīgs arī nevirapīna terminālās fāzes eliminācijas pusperioda samazināšanās plazmā no apmēram 45 stundām (vienreizēja deva) līdz apmēram 25-30 stundām pēc vairākkārtīgām devām 200-400 mg/dienā.

**Nieru darbības traucējumi:** nevirapīna vienreizējas devas farmakokinētiku salīdzināja 23 pacientiem ar vieglu ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), mērenu ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) vai smagu nieru mazspēju ( $\text{CLcr} > 30$  ml/min), nieru bojājumu vai nieru mazspēju pēdējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, un 8 pacientiem ar normālu nieru funkciju ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nieru bojājumi (viegli, mēreni, smagi) būtiski neizmainīja nevirapīna farmakokinētiku. Tomēr, pacientiem pēdējā nieru mazspējas stadijā, kam nepieciešama dialīze, pēc 1 nedēļu ilgās preparāta lietošanas novēroja AUC samazināšanos par 43,5%. Novēroja arī nevirapīna hidroksi-metabolītu akumulāciju plazmā. Rezultāti liek domāt, ka papildinot nevirapīna terapiju ar 200 mg Viramune pēc katras dialīzes, tiek kompensēta dialīzes ietekme uz nevirapīna klīrensu. Pacientiem ar  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min nav nepieciešama nevirapīna devu pielāgošana.

**Aknu darbības traucējumi:** tika veikts pētījums, salīdzinot 46 stabilā stāvoklī esošus pacientus ar vieglu (n=17; Ishak punkti 1-2) vidēji smagu (n=20; Ishak punkti 3-4) vai smagu (n=9; Ishak punkti 5-6, Child-Pugh A 8 p-ti, vienam Child-Pugh nepiemērojams) aknu fibrozi kā aknu bojājuma mēru.

Šie pacienti saņēma antiretrovirālu terapiju- Viramune 200 mg divas reizes dienā, vismaz 6 nedēļas pirms farmakokinētiskās atlases, vidējais terapijas ilgums 3,4 gadi. Šajā pētījumā nevirapīna multiplu devu un piecu metabolītu farmakokinētiskā dispozīcija bija nemainīga.

Tomēr, aptuveni 15% no šiem pacientiem ar aknu fibrozi, nevirapīna koncentrācija bija virs 9000 ng/ml (2 reizes virs vidējās). Pacienti ar aknu bojājumiem rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu zāļu izraisītu toksicitāti.

200 mg vienreizējas nevirapīna devas farmakokinētiskajā pētījumā, HIV-negatīviem pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu bojājumu (Child-Pugh A, n=6, Child-Pugh B, n=4), vienam no Child-Pugh B pacientiem ar ascītu novēroja nozīmīgu nevirapīna vidējā zemlīknes laukuma (AUC) palielināšanos, kas rosina domāt, ka pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem un ascītu iespējams nevirapīna akumulācijas risks sistēmiskajā cirkulācijā. Tā kā nevirapīna metabolisms tiek inducēts pēc daudzkārtīgām devām, šis vienreizējas devas pētījums, iespējams, neatspoguļo aknu bojājumu ietekmi uz daudzkārtīgu devu farmakokinētiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Dzimums un gados vecāki cilvēki*

Multinacionālā 2NN pētījumā, populācijas farmakokinētikas papildus pētījumā tika iesaistīti 1077 pacienti, tajā skaitā 391 sieviete. Sievietēm konstatēja par 13,8 % zemāku nevirapīna klirensu nekā vīriešiem. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā ne ķermeņa svaram, ne ķermeņa masas indeksam nav ietekmes uz nevirapīna izplatību, "dzimuma efektu" nevar izskaidrot ar ķermeņa izmēru rādītājiem. Nevirapīna farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem nemainās saistībā ar pacienta vecumu (19-68 gadu robežās) un rasi (melnā, baltā-spāņi vai kaukāzieši). Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

### *Pediātriskā populācija*

Nevirapīna farmakokinētikas dati iegūti no diviem nozīmīgiem avotiem: 48 nedēļu pētījums Dienvidāfrikā (BI 1100.1368), kurā iesaistīti 123 HIV-1 pozitīvi, antiretrovirālu terapiju iepriekš nesaņēmuši bērni, vecumā no 3 mēnešiem līdz 16 gadiem; un konsolidētas analīzes no pieciem Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) protokoliem, kas ietver datus par 495 pacientiem vecumā no 14 dienām līdz 19 gadiem.

33 pacientu (vecumā no 0,77-13,7 gadiem) intensīvas atlases grupā farmakokinētiskie dati pierādīja, ka nevirapīna klirens pieaug palielinoties vecumam, atbilstoši palielinoties ķermeņa virsmas laukumam. Nevirapīna ordinēšana 150 mg/m<sup>2</sup> BID (pēc divu nedēļu uzsākšanas 150 mg/m<sup>2</sup> QD) radīja ģeometriski vidējo vai vidējo nevirapīna koncentrāciju starp 4-6 µg/ml (izejot no pieaugušo datiem). Papildus, novērotās nevirapīna koncentrācijas bija savstarpēji salīdzināmas abu metožu gadījumos.

Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) konsolidētās analīzes protokoli 245, 356, 366, 377 un 403 pielāva izvērtēšanai bērnus jaunākus par 3 mēnešu vecumu (n=17), kas iesaistīti šajos BAKPG pētījumos. Novērotās nevirapīna plazmas koncentrācijas bija līdzīgas pieaugušiem un citām bērnu vecuma grupām, bet bija nepastāvīgākas pacientu starpā, īpaši divu mēnešu vecumā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, ko novēroja vispārpieņemtajos pētījumos. Kancerogenitātes pētījumos konstatēts, ka nevirapīns ierosina aknu audzējus žurkām un pelēm. Visticamāk, šie atklājumi ir saistīti ar nevirapīna kā spēcīga aknu enzīmu induktora darbību, bet ne ar genotoksiskās darbības mehānismu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Karbomērs  
Metilparahidroksibenzoāts (E218)  
Propilparahidroksibenzoāts (E216)  
Sorbīts  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Zāles jāizlieto 6 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar 2-daļīgu, bērniem neatveramu vāciņu (ārējais- balts polietilēns, iekšējais - polipropilēns) un plānu polietilēna pārvalku. Katra pudele satur 240 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

##### Lietošanas instrukcija:

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai pirms lietošanas viegli jāsakrata. Nepieciešamā deva jānomēra ar mēršļirces palīdzību. Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai jāizlieto 6 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas.

##### Atkritumu likvidēšana:

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/002

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 5.februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20.decembris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg nevirapīna (*nevirapinum*) (bezūdens).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Dzeltenas, ovālas un abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes. Ilgstošās darbības tablešu izmērs ir aptuveni 9,3 x 19,1 mm, tām ir iespaidums V04 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē. Ilgstošās darbības tabletes nedrīkst sadalīt.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Viramune ir paredzēts lietošanai kombinētas antiretrovirālas terapijas sastāvā HIV-1 inficētiem pusaudžiem un trīs gadus veciem un vecākiem bērniem, kuri var norīt tabletes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgstošās darbības tabletes nav piemērotas 14 dienu ievadfāzei pacientiem, kuri sāk lietot nevirapīnu. Jālieto citas nevirapīna zāļu formas, piemēram, tūlītējas darbības tabletes vai iekšķīgi lietojamā suspensija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vislielākā pieredze ar Viramune ir kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Turpmākas terapijas izvēle pēc Viramune jāpamato ar klīnisku pieredzi un rezistences pārbaudi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Viramune drīkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā Viramune deva pacientiem, kas sāk ārstēšanu ar nevirapīnu, ir viena 200 mg tūlītējas darbības tablete pirmās 14 dienas (šis ievadperiods jāizmanto, jo konstatēts, ka tas mazina izsitumu rašanās biežumu), pēc tam lieto vienu 400 mg ilgstošās darbības tableti vienreiz dienā kombinācijā ar vismaz diviem papildu antiretrovirāliem līdzekļiem.

Pacienti, kas pašlaik lieto Viramune tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā:

Pacienti, kas jau lieto Viramune tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, var pāriet uz Viramune 400 mg ilgstošās darbības tablešu lietošanu vienreiz dienā kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem bez ievadperioda ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu.

Viramune jālieto kombinācijā ar vismaz diviem papildu antiretrovirāliem līdzekļiem. Vienlaikus lietotajiem līdzekļiem jāievēro ražotāju ieteiktā deva.

Ja devas izlaišana tiek pamanīta 12 stundu laikā no paredzētā lietošanas laika, pacientam deva jālieto, cik drīz vien iesoējams. Ja deva ir izlaista, un tas tiek pamanīts pēc vairāk nekā 12 stundām, pacientam jālieto nākamā deva ierastajā laikā.

#### *Pediātriskā populācija*

##### Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži

Saskaņā ar ieteikumiem par devu bērniem Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes var dot arī bērniem pēc pieaugušo dozēšanas shēmas šādos gadījumos:

- vecums  $\geq$  8 gadi un ķermeņa masa 43,8 kg vai vairāk vai
- vecums  $<$  8 gadi un ķermeņa masa 25 kg vai vairāk vai
- ķermeņa virsmas laukums  $1,17 \text{ m}^2$  vai lielāks, aprēķinot pēc *Mosteller* formulas.

##### Bērni līdz trīs gadu vecumam

Viramune ilgstošās darbības tablešu drošums un efektivitāte bērniem līdz trīs gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Bērniem līdz 3 gadu vecumam un visām citām vecuma, ķermeņa masas un ķermeņa virsmas laukuma grupām ir pieejama tūlītējas darbības suspensija iekšķīgai lietošanai (lūdzu, skat. atbilstošo zāļu aprakstu).

##### Devas korekcijas apsvērumi

Kopējā dienas deva jebkurā brīdī ārstēšanas laikā nedrīkst pārsniegt 400 mg nevienam pacientam. Pacientiem jāsniedz informācija par nepieciešamību lietot Viramune katru dienu, kā parakstīts.

Pacientiem, kuriem 14 dienu ievadperiodā rodas izsitumi, ārstēšanu ar Viramune ilgstošās darbības tabletēm drīkst sākt tikai pēc izsitumu izzušanas. Lokalizēti izsitumi rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viramune terapijas ievadperiodu, lietojot tūlītējas darbības tabletes vienreiz dienā, nedrīkst turpināt ilgāk par 28 dienām, kad iespējamā pārkāpuma mazas devas un rezistences riska dēļ jāmeklē alternatīva terapija.

Pacientiem, kuri pārtrauc nevirapīna lietošanu uz vairāk nekā 7 dienām, jāatsāk zāļu lietošana ar ieteikto divu nedēļu ievadperiodu, lietojot Viramune tūlītējas darbības zāļu formu.

Var rasties toksiska iedarbība, kuras dēļ jāpārtrauc ārstēšana ar Viramune (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Gados vecāki cilvēki*

Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam nepieciešama dialīze, tiek rekomendēta papildus 200 mg nevirapīna tūlītējas darbības zāļu formas deva pēc katras dialīzes. Pacientiem ar CL<sub>Cr</sub>  $\geq$  20 ml/min nav nepieciešama devas korekcija, skatīt 5.2. apakšpunktu. Bērniem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze, pēc katras dialīzes ieteicams lietot papildu Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai vai tūlītējās darbības tablešu devu, kas ir 50 % no Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai vai tūlītējas darbības tablešu ieteicamās dienas devas, kas palīdzētu mazināt dialīzes ietekmi uz nevirapīna klīrensu. Viramune ilgstošās darbības tabletes nav pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, un viņiem jālieto Viramune tūlītējas darbības zāļu forma.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Nevirapīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*, skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem

devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktus). Viramune ilgstošās darbības tabletes pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētītas, un viņiem jālieto Viramune tūlītējas darbības zāļu forma.

#### Lietošanas veids

Ilgstošās darbības tabletem jāuzdzer šķidrums, tās nedrīkst sasmalcināt vai košļāt. Viramune var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atkārtota ordinēšana pacientiem, kuriem bijis nepieciešams ilgstošs pārtraukums stipri izteiktu izsitumu, izsitumu un paaugstinātas jutības reakciju vai klīniska hepatīta dēļ nevirapīna lietošanas laikā.

Pacienti ar smagiem aknu bojājumiem (*Child-Pugh C*), kā arī gadījumos, kad pirms terapijas ASAT vai ALAT pārsniedz 5 ULN (5 normas augšējās robežas), terapiju drīkst sākt tikai tad, kad ASAT/ALAT stabilizējas zem 5 ULN (5 normas augšējās robežas).

Atkārtota ordinēšana pacientiem, kuriem iepriekšējā nevirapīna lietošanas reizē ASAT vai ALAT > 5 ULN (5 normas augšējās robežas) un agrāk, atkārtoti ordinējot nevirapīnu, novērotas aknu funkcijas novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem, jo var pazemināties nevirapīna plazmas koncentrācija un samazināties tā klīniskā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Viramune drīkst lietot tikai kopā ar vismaz diviem citiem antiretrovirāliem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Viramune nedrīkst lietot kā vienīgo antiretrovirālo līdzekli, jo monoterapija ar jebkuru antiretrovirālo līdzekli izraisa vīrusa rezistenci.

**Pirmās 18 terapijas nedēļas ar nevirapīnu ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra pacienta kontrole, lai izslēgtu iespējamo smago un dzīvību apdraudošo ādas reakciju parādīšanos (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) gadījumus un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN)) un smagu hepatītu/aknu mazspēju. Vislielākais aknu un ādas reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr, jebkura aknu bojājuma risks turpinās ilgāk par šo periodu un monitorēšana jāturpina ar nelieliem intervāliem. Sieviešu dzimums un paaugstināts CD4 šūnu skaits (>250/mm<sup>3</sup> pieaugušām sievietēm un >400/mm<sup>3</sup> pieaugušiem vīriešiem), uzsākot nevirapīna terapiju, palielina aknu blakusparādību risku, ja pacientam ir konstatēta HIV-1 RNS vīrusu koncentrācijā plazmā  $\geq 50$  kopijām/ml nevirapīna terapijas sākumā. Tā kā nopietna un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte tika novērota kontrolētos un nekontrolētos pētījumos pārsvarā pacientiem ar HIV-1 vīrusu koncentrāciju plazmā 50 kopijas/ml vai vairāk, nevirapīna terapiju nedrīkst sākt pieaugušām sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs 250 šūnas/mm<sup>3</sup> vai pieaugušiem vīriešiem ar CD4 šūnu skaitu virs 400 šūnas/mm<sup>3</sup>, kuriem plazmā ir konstatēta HIV-1 RNS, kamēr vien ieguvums nepārspēj risku. Dažos gadījumos aknu bojājums ir progresējis, neskatoties uz ārstēšanas pārtraukšanu. Pacientiem, kuriem attīstās hepatīta pazīmes vai simptomi, smagas ādas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcijas, jāpārtrauc nevirapīna lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Nevirapīnu nedrīkst atsākt pēc smagām aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Stingri jāievēro dozēšana, īpaši 14 dienu sākuma periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

## Ādas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, galvenokārt pirmo 6 terapijas nedēļu laikā novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot nāves gadījumus. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermālu nekrolīzi un paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem, konstitucionālām izmaiņām un orgānu traucējumiem. Pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā pacients intensīvi jākontrolē. Pacienti uzmanīgi jākontrolē, ja parādās izolēti izsitumi. Ārstēšana ar nevirapīnu ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās stipri izteikti izsitumi, vai izsitumi, kam pievienojas konstitucionāli simptomi (piemēram, drudzis, bullu veidošanās, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, muskuļu vai locītavu sāpes vai vispārējs vājums), ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi. Nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās paaugstinātas jutības reakcijas (izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem vienlaikus ar orgānu traucējumiem, piemēram, hepatītu, eozinofiliju, granulocitopēniju un nieru disfunkciju), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Viramune ordinēšana devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, var palielināt ādas reakciju, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes, biežumu un smagumu.

Pacientiem, kam Viramune lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rābdomiolīze.

Ir zināms, ka, lietojot kopā ar prednizonu (40 mg/dienā pirmo 14 ārstēšanas dienu laikā ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu), ar nevirapīnu saistīto izsitumu biežums nesamazinājās, izsitumu pastiprināšanās varēja būt saistīta ar nevirapīna terapiju pirmo 6 nedēļu laikā.

Ir identificēti daži nopietnu ādas reakciju attīstības riska faktori, tie ir sākumdevas neievērošana, uzsākot ārstēšanas kursu, un novilcināta konsultācija ar ārstu, parādoties sākotnējiem simptomiem. Sievietēm ir augstāks izsitumu attīstības risks nekā vīriešiem, lietojot nevirapīnu vai nevirapīnu nesaturējo terapiju.

Pacienti jāinformē, ka vislielākā nevirapīnatoxicitāte saistīta ar izsitumiem. Pacientiem jāzina, ka, parādoties jebkādiem izsitumiem, nekavējoties jāinformē ārsts, pēc sākotnējo izsitumu parādīšanās ārsta konsultāciju nekādā gadījumā nevajag novilcināt. Lielākajā daļā gadījumu ar nevirapīna lietošanu saistītie izsitumi parādās pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tāpēc pacientu šajā periodā rūpīgi jānovēro, lai varētu konstatēt izsitumu parādīšanos.

Pacientiem jānorāda, ka viņi nedrīkst sākt Viramune ilgstošās darbības tablešu lietošanu, kamēr nav pilnībā izzuduši izsitumi, kas radušies 14 dienu ievadperiodā, lietojot Viramune tūlītējas darbības zāļu formu. Viramune tūlītējas darbības zāļu formu vienreiz dienā nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu, sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Jebkuram pacientam ar izteiktiem izsitumiem vai izsitumiem kopā ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, bulloziem izsitumiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, muskuļu vai locītavu sāpēm vai vispārēju vājumu, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana. Šādiem pacientiem nevirapīna lietošanu nedrīkst atsākt.

Ja ir aizdomas, ka izsitumi pacientiem saistīti ar nevirapīna lietošanu, jāveic aknu funkcijas pārbaudes tests. Pacientiem ar mērenu un smagu enzīmu paaugstināšanos (ASAT vai ALAT > 5 ULN), ilgstoši jāpārtrauc nevirapīna lietošana.

Ja parādās paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem un konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artrālģiju, mialģiju un limfadenopātiju, un iesaistās orgānu traucējumi, piemēram, hepatīts, eozinofilija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija, nevirapīna terapija vienmēr jāpārtrauc, un to nedrīkst atjaunot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Aknu reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu hepatotoksicitāti, ieskaitot fatālu, akūtu hepatītu. Pirmās 18 terapijas nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama rūpīga uzraudzība. Vislielākais aknu reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr risks saglabājas arī pēc šī perioda, tāpēc monitorēšana pastāvīgos laika intervālos jāturpina visu terapijas laiku.

Pacientiem, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Paaugstināts ASAT vai ALAT līmenis ( $\geq 2,5$  ULN (2,5 normas augšējās robežas)) un/vai vienlaikus B un/vai C hepatīts antiretrovirālās terapijas sākumā saistīts ar lielāku aknu blakusparādību risku vispārējās antiretrovirālās terapijas laikā, ieskaitot terapijas shēmas ar nevirapīnu.

Iepriekš neārstētām sievietēm dzimuma pacientēm ar paaugstinātu CD4 šūnu skaitu nevirapīna terapijas sākumā ir paaugstināts aknu blakusparādību risks. Veicot retrospektīvu ar Viramune tūlītējas darbības tabletēm veiktu apvienotu klīnisko pētījumu analīzi, sievietēm konstatēja trīsreiz lielāku simptomātisku, bieži ar izsitumiem saistītu aknu notikumu risku nekā vīriešiem (5,8 % salīdzinot ar 2,2 %), un abu dzimumu iepriekš neārstētiem pacientiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un ar palielinātu CD4 šūnu skaitu, uzsākot nevirapīna lietošanu, bija palielināts simptomātisku aknu notikumu risks. Pārsvārā pacientiem ar HIV-1 vīrusu slodzi 50 vai vairāk kopiju/ml plazmā, sievietēm ar CD4 šūnu skaitu  $> 250$  šūnām/mm<sup>3</sup> bija 12 reizes augstāks simptomātisku aknu blakusparādību risks, salīdzinot ar sievietēm, kurām CD4+ šūnu skaits bija  $< 250$  šūnām/mm<sup>3</sup> (11,0 % salīdzinot ar 0,9 %). Palielinātu risku konstatēja vīriešiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un CD4 šūnu skaitu  $> 400$  šūnām/mm<sup>3</sup>, salīdzinot ar vīriešiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija  $< 400$  šūnām/mm<sup>3</sup> (6,3 % salīdzinot ar 1,2 %). Šis palielinātais toksicitātes risks, pamatojoties uz CD4 skaita sliekšņiem, netika konstatēts pacientiem ar nenosakāmu HIV-1 vīrusu slodzi plazmā ( $< 50$  kopiju/ml).

Pacienti jāinformē, ka aknu reakcijas ir nozīmīgākā nevirapīna toksicitāte, un tāpēc pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā nepieciešama stingra kontrole. Pacienti jāinformē, ka simptomu parādīšanās gadījumā, kas norāda uz hepatītu, jāapsver nevirapīna lietošanas pārtraukšana un nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana, ieskaitot aknu funkcionālo testu pārbaudi.

## Aknu darbības uzraudzība

Pirms nevirapīna ārstēšanas uzsākšanas un terapijas laikā ar noteiktiem intervāliem jāveic klīniskās bioķīmijas testi, ieskaitot aknu funkcijas testus.

Ir ziņots par novirzēm aknu funkcijas testos nevirapīna lietošanas laikā, dažreiz terapijas pirmajās nedēļās.

Bieži aprakstīta asimptomātiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, un tās dēļ nav bijis nepieciešams pārtraukt nevirapīna lietošanu. Asimptomātiska GGT paaugstināšanās nav kontrindikācija terapijas turpināšanai.

Aknu testi jākontrolē ik pēc divām nedēļām pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā, trešajā mēnesī un pēc tam pārbaudes jāveic regulāri. Aknu testi jāpārbauda, ja pacientam parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par hepatītu un/vai paaugstinātu jutību.

Pacientiem, kas jau lieto Viramune tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā un pāriet uz Viramune ilgstošas darbības zāļu formas lietošanu vienreiz dienā, uzraudzības shēma nav jāmaina.

Ja pirms terapijas vai tās laikā ASAT vai ALAT  $\geq 2,5$  ULN, tad aknu testi jākontrolē biežāk, regulāru klīnisku vizīšu laikā. Nevirapīnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ASAT vai ALAT pirms terapijas pārsniedz 5 ULN, kamēr ASAT/ALAT nestabilizējas  $< 5$  ULN (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstam un pacientam jābūt piesardzīgam, lai konstatētu hepatīta pirmās pazīmes, tās var būt anoreksija, slikta dūša, dzelte, bilirubīnūrija, aholiski izkārnījumi, hepatomegālija vai aknu sāpīgums. Pacients jāinformē, ka, parādoties šiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.

**Ja terapijas laikā ASAT vai ALAT palielinās > 5 ULN, nevirapīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja ASAT vai ALAT atgriežas līdz pamatrādītājam un pacientam nav klīnisku hepatīta, izsitumu, konstitucionālu traucējumu vai orgānu bojājumu pazīmju vai simptomu, individuāli izvērtējot, var būt iespējams atsākt nevirapīnālietošanu, sākumā ordinējot vienu Viramune 200 mg tableti vienreiz dienā 14 dienas, turpinot ar vienu Viramune 400 mg ilgstošas darbības tableti dienā. Šajos gadījumos nepieciešama biežāka aknu kontrole. Ja aknu funkcijas traucējumi atkārtojas, nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc.**

**Ja parādās klīnisks hepatīts, kam raksturīga anoreksija, slikta dūša, vemšana, dzelte UN laboratorijas testu rezultāti (kā, piemēram, mērenas vai smagas aknu funkcijas novirzes, neskaitot GGT), nevirapīna lietošana vienmēr jāpārtrauc. Viramune nedrīkst atkārtoti ordinēt pacientiem, kam nevirapīna lietošanas ilgstoša atsauksana bija nepieciešama nevirapīna izraisīta klīniskā hepatīta dēļ.**

### Aknu slimība

Viramune drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar smagām aknu pamatslimībām nav pierādīta. Viramune ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Farmakokinētisko pētījumu rezultāti liecina, ka jāievēro piesardzība, ja nevirapīnu ordinē pacientiem ar mērenu aknu disfunkciju (Child-Pugh B). Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu aknu blakusparādību risks. Ja pacients vienlaikus lieto antivirālu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu iepazīstties ar atbilstošu produktu informāciju.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tajā skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovirālas terapijas laikā palielinās aknu funkcijas traucējumu biežums, uzraudzība jāveic atbilstoši standarta praksei. Ja šādiem pacientiem pasliktinās aknu slimība, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

### Citi brīdinājumi

Pēc ekspozīcijas profilakse: ir ziņots, ka ar HIV-neinficētiem indivīdiem, kuri saņēma daudzkārtīgas Viramune devas pēc-ekspozīcijas-profilaksē (PEP), novēroja smagu hepatotoksicitāti, ieskaitot aknu mazspēju ar nepieciešamu transplantāciju; lietošana nebija aprobēta. Viramune lietošana specifiskā PEP pētījumā nav izvērtēta, īpaši attiecībā uz ārstēšanās ilgumu, un tādēļ ir ļoti neieteicama.

Nevirapīns kombinētajā terapijā nav ārstniecības līdzeklis HIV-1 infekcijas gadījumā; pacientiem var turpināties HIV-1 infekcijas progresēšana, ieskaitot oportūnistiskās infekcijas.

Hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, izņemot depo-medroksiprogesterona acetātu (DMPA), sievietēm, kas lieto Viramune, nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu plazmas koncentrāciju. Šī iemesla dēļ un arī, lai mazinātu HIV transmisijas risku, rekomendē barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus). Turklāt, ja nevirapīna lietošanas laikā izmanto postmenopauzes hormonālos līdzekļus, tā terapeitiskais efekts jākontrolē.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi:

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīnisko pētījumu laikā Viramune lietošana ir bijusi saistīta ar ABL holesterīna koncentrācijas palielināšanos un vispārēju kopējās un ABL holesterīna koncentrācijas attiecības uzlabošanas. Tomēr, tā kā specifiski pētījumi nav veikti, šo konstatēto faktu klīniskā nozīme nav zināma. Bez tam Viramune lietošana nav izraisījusi glikozes traucējumus.

Osteonekroze: tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportunistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pieejamie farmakokinētiskie dati liecina, ka nav ieteicams vienlaicīgi lietot rifampicīnu un nevirapīnu. Bez tam, nav ieteicama Viramune un sekojošu preparātu vienlaicīga lietošana: efavirenzs, ketokonazols, etravirīns, rilpivirīns, elvitegravīrs (kombinācijā ar kobicistatu), atazanavīrs (vienlaicīgi lietots ar ritonavīru), fosamprenavīrs (ja netiek lietots vienlaicīgi ar zemas devas ritonavīru) (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatrikajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu sasilšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdz hematoloģiskajiem raksturlielumiem.

Laktoze: Viramune ilgstošās darbības tabletes maksimāli ieteicamajā dienas devā satur 400 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Daži pacienti ir ziņojuši par tabletēm līdzīgu palieku sastopamību fēcēs. Pamatojoties uz līdz šim zināmiem datiem, tas neietekmē terapijas efektivitāti.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Turpmāk sniegtos datus ieguva, izmantojot Viramune tūlītējas darbības tabletes, bet paredzams, ka tie attieksies uz visām zāļu formām.

Nevirapīns ir CYP3A un potenciāls CYP2B6 induktors, kura maksimālā ierosinošā darbība rodas 2 – 4 nedēļu laikā pēc daudzu devu terapijas sākšanas.

Šādi metabolizējamu savienojumu koncentrācija plazmā var samazināties, lietojot kopā ar nevirapīnu. Lietojot kombinācijā ar nevirapīnu, ieteicama P450 metabolizētu zāļu terapeitiskās efektivitātes rūpīga uzraudzība.

Nevirapīna absorbciju neietekmē ēdiens, antacīdi vai zāles, kas veidotas ar sārmainu bufervielu.

Mijiedarbības dati ir prezentēti kā ģeometriskais vidējais ar 90 % ticamības intervālu (90 % TI), kad šādi dati bija pieejami. NN = Nav nosakāms, ↑ = Palielināts, ↓ = Samazināts, ↔ = Nav efekta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<b>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<b>ANTIRETROVIRĀLI LĪDZEKĻI</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanozīns 100 – 150 mg 2 reizes dienā	Didanozīna AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozīna C <sub>min</sub> NN Didanozīna C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Emtricitabīns	Emtricitabīns nav cilvēka CYP 450 enzīmu inhibitors.	Emtricitabīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Abakavīrs	Abakavīrs neinhibē citohroma P450 izoformas cilvēka aknu mikrosomās.	Abakavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lamivudīns 150 mg 2 reizes dienā	Nav lamivudīna šķietamā klīrensa un izkliedes tilpuma pārmaiņu, kas liecina, ka nevirapīns neveicina lamivudīna klīrensu.	Lamivudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Stavudīns 30/40 mg 2 reizes dienā,	Stavudīna AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudīna C <sub>min</sub> NN Stavudīna C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapīns: salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaudi rezultātiem, līmenis nemainījās.	Stavudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg dienā	Tenofovīra līmenis plazmā saglabājās nemainīgs, to lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu.  Tenofovīrs neietekmēja nevirapīna līmeni plazmā.	Tenofovīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Zidovudīns 100 - 200 mg 3 reizes dienā	Zidovudīna AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudīna C <sub>min</sub> NN Zidovudīna C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapīns: Zidovudīns neietekmēja nevirapīna farmakokinētiku.	Zidovudīnu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.  Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatrikajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu sasilšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks.

		Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdz hematoloģiskajiem raksturlielumiem.
<b>NNRTI</b>		
Efavirens 600 mg dienā	Efavirensa AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirensa C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirensa C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Vienlaicīga efavirensa un Viramune lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu) papildus toksicitātes dēļ. Turklāt šāda vienlaicīga lietošana neuzlabo efektivitāti, salīdzinot ar NNRTI monoterapiju (2NN pētījuma rezultātus skatīt 5.1. apakšpunktā Viramune tūlītējas darbības formām).
Etravirīns	Etravirīna lietošana vienlaicīgi ar nevirapīnu var izraisīt nozīmīgu etravirīna koncentrācijas plazmā pazemināšanos un etravirīna terapeitiskā efekta zudumu.	Viramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Viramune lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>PI</b>		
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg dienā 400/100 mg dienā	<u>Atazanavīrs/r 300/100 mg:</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavīra/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavīra/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavīrs/r 400/100 mg:</u> Atazanavīra/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavīra/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavīra/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (salīdzinot ar 300/100 mg bez nevirapīna)  Nevirapīna AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapīna C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapīna C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atazanavīra/ritonavīra kombinācija ar Viramune nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/ritonavīrs 400/100 mg 2 reizes dienā	Darunavīra AUC ↔ 1,24 (0,97-1,57) Darunavīra C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavīra C <sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)  Nevirapīna AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapīna C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapīna C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavīru lietot vienlaicīgi ar Viramune var bez devas pielāgošanas.
Fosamprenavīrs 1400 mg 2 reizes dienā	Amprenavīra AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavīra C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavīra C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)  Nevirapīna AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)	Viramune nav ieteicams lietot kopā ar fosamprenavīru, ja fosamprenavīru nelieto vienlaikus ar ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Nevirapīna $C_{\min}$ ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapīna $C_{\max}$ ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700/100 mg 2 reizes dienā	Amprenavīra AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavīra $C_{\min}$ ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavīra $C_{\max}$ ↔ 0,97 (0,85-1,10)  Nevirapīna AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapīna $C_{\min}$ ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapīna $C_{\max}$ ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Lopinavīrs/ritonavīrs (kapsulas) 400/100 mg 2 reizes dienā	<u>Pieaugušie pacienti:</u> Lopinavīra AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavīra $C_{\min}$ ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavīra $C_{\max}$ ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Kombinējot ar Viramune, ieteicams paaugstināt lopinavīra/ritonavīra devu līdz 533/133 mg (4 kapsulas) vai 500/125 mg (5 tabletes) divreiz dienā ēšanas laikā. Viramune lietojot kombinācijā ar lopinavīru, deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs/ritonavīrs (šķīdums iekšķīgai lietošanai) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 reizes dienā	<u>Bērni:</u> Lopinavīra AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavīra $C_{\min}$ ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavīra $C_{\max}$ ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bērniem, lietojot kombinācijā ar Viramune, jāapsver lopinavīra/ritonavīra devas palielināšana līdz 300/75 mg/m <sup>2</sup> divreiz dienā kopā ar ēdienu īpaši tiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par samazinātu jutību pret lopinavīru/ritonavīru.
Ritonavīrs 600 mg 2 reizes dienā	Ritonavīra AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavīra $C_{\min}$ ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavīra $C_{\max}$ ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapīns: Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nerada klīniski nozīmīgas nevirapīna līmeņa plazmā pārmaiņas.	Ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Sakvinavīrs/ritonavīrs	Ierobežoti pieejamie dati par sakvinavīra mīksto želatīna kapsulu lietošanu kopā ar ritonavīru neliecina par klīniski nozīmīgu sakvinavīra mijiedarbību, lietojot vienlaikus ar ritonavīru un nevirapīnu.	Sakvinavīru/ritonavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Tipranavīrs/ritonavīrs 500/200 mg 2 reizes dienā	Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ierobežoti IIa fāzes pētījuma, kurā piedalās ar HIV inficēti pacienti, dati liecina par klīniski nenožīmīgu TPV $C_{\min}$ samazināšanos par 20 %.	Tipranavīru vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.

<b>IEKLŪŠANU ŠŪNĀ KAVĒJOSĀS ZĀLES</b>		
Enfuvirtīds	Metabolisma veida dēļ, nav gaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska enfuvirtīda un nevirapīna mijiedarbība.	Enfuvirtīdu vienlaikus ar Viramune var lietot bez devas pielāgošanas.
Maraviroks 300 mg dienā	Maraviroka AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroka C <sub>min</sub> NN Maraviroka C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52), salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu rezultātiem  Nevirapīna koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Maraviroku un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>INTEGRĀZES INHIBITORI</b>		
Elvitegravīrs/ kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Kobicistats, citohroma P450 3A inhibitors nozīmīgi inhibē aknu enzīmus, tāpat kā citus metabolisma ceļus. Tādēļ, to vienlaicīga lietošana radīs nevirapīna un kobicistata līmeņa plazmā pārmaiņas.	Viramune vienlaicīga lietošana ar elvitegravīru (kombinācijā ar kobicistatu) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Raltegravīrs 400 mg 2 reizes dienā	Nav pieejami klīniski dati. Raltegravīra metabolisma veida dēļ mijiedarbība nav gaidāma.	Raltegravīru un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTIBIOTIKAS</b>		
Klaritromicīns 500 mg 2 reizes dienā	Klaritromicīna AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicīna C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicīna C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolīta 14-OH klaritromicīna AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapīna AUC ↑ 1,26 Nevirapīna C <sub>min</sub> ↑ 1,28, Nevirapīna C <sub>max</sub> ↑ 1,24, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu rezultātiem.	Klaritromicīna iedarbība bija ievērojami samazināta, 14-OH metabolīta iedarbība bija palielināta. Klaritromicīna aktīvajam metabolītam ir samazināta aktivitāte pret <i>Mycobacterium avium</i> intracelulāro kompleksu, kopējā efektivitāte pret patogēnu var būt izmainīta. Jāapsver klaritromicīnam alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna lietošana. Ieteicama aknu patoloģiju rašanās stingra uzraudzība.
Rifabutīns 150 vai 300 mg dienā	Rifabutīna AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutīna C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutīna C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)	Nav nozīmīgas ietekmes uz rifabutīna un Viramune vidējiem PK parametriem. Rifabutīnu un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas. Tomēr, augstas rādītāju mainības dēļ starp pacientiem dažiem pacientiem var novērot izteiktu rifabutīna iedarbības pastiprināšanos, un var būt lielāks rifabutīna toksicitātes

	Ziņots par klīniski nenozīmīgu nevirapīna šķietamā klīrensa palielināšanos (par 9 %), salīdzinot ar iepriekšējiem datiem.	risks, tādēļ, vienlaikus lietojot, jāievēro piesardzība.
Rifampicīns 600 mg dienā	Rifampicīna AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicīna C <sub>min</sub> NN Rifampicīna C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapīna AUC ↓ 0,42 Nevirapīna C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapīna C <sub>max</sub> ↓ 0,50, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu rezultātiem.	Viramune un rifampicīnu nav ieteicams lietot kombinācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir maz klīnisku datu par Viramune devas pielāgošanu, lietojot vienlaikus ar rifampicīnu. Ārstiem, kam jāārstē pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar tuberkulozi un saņem Viramune, jāapsver rifampicīna kombinācijas aizstāšana ar rifabutīnu.
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Flukonazols 200 mg dienā	Flukonazola AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazola C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazola C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapīns: ietekme: ↑100 %, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu datiem, kad nevirapīns tika lietots viens pats.	Lietojošs šīs zāles vienlaicīgi, paaugstinātas Viramune iedarbības riska dēļ jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jāuzrauga.
Itrakonazols 200 mg dienā	Itrakonazola AUC ↓ 0,39 Itrakonazola C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nebija nozīmīgas nevirapīna farmakokinētikas raksturlielumu atšķirības.	Jāapsver itrakonazola devas palielināšanas nepieciešamība, ja šīs divas zāles tiek lietotas vienlaikus.
Ketokonazols 400 mg reizi dienā	Ketokonazola AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazola C <sub>min</sub> NN Ketokonazola C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapīns: līmenis plazmā: ↑1,15-1,28, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu rezultātiem.	Ketokonazolu un Viramune nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HRONISKA B UN C HEPATĪTA GADĪJUMĀ</b>		
Adefovīrs	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un adefovīra antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Adefovīrs neietekmēja nevienu no zināmām CYP izoformām, kas iesaistās zāļu metabolismā cilvēkam un tiek izvadītas caur nierēm. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Adefovīru un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.

Entekavīrs	Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors. Entekavīra metabolisma ceļa dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Entekavīru un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Interferoni (pegilēts alfa 2a un alfa 2b interferons)	Interferoniem nepiemīt zināma ietekme uz CYP 3A4 vai 2B6. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Interferonus un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Ribavirīns	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un ribavirīna antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Ribavirīns neinhibē citohroma P450 enzīmus, un nav pierādījumu no toksicitātes pētījumiem, ka ribavirīns inducē aknu enzīmus. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Ribavirīnu un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Telbivudīns	Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, induktors vai inhibitors. Telbivudīna metabolisma dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Telbivudīnu un Viramune drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTACĪDI LĪDZEKĻI</b>		
Cimetidīns	Cimetidīns: nav gaidāma nozīmīga ietekme uz cimetidīna FK parametriem.  Nevirapīna $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidīnu un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
<b>ANTITROMBOTISKI LĪDZEKĻI</b>		
Varfarīns	Mijiedarbība starp nevirapīnu un antitrombotisko līdzekli varfarīnu ir kompleksa, un, lietojot vienlaicīgi, recēšanas laiks var gan saīsināties, gan pagarināties.	Jānodrošina rūpīga antikoagulācijas līmeņa uzraudzīšana.
<b>KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI</b>		
Depo-medroksiprogesterona acetāts (DMPA) 150 mg ik pēc 3 mēnešiem	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapīna AUC ↑ 1,20 Nevirapīna $C_{max}$ ↑ 1,20	Vienlaicīga Viramune lietošana neietekmē DMPA ovulāciju nomācošo darbību. DMPA un Viramune var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Etinilestradiols (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE $C_{min}$ NN EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Sievietēm, kas lieto Viramune, nedrīkst lietot perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus kā vienīgo

Noretindrons (NET) 1,0 mg dienā	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C <sub>min</sub> NN NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atbilstošas hormonālās kontracepcijas līdzekļu (perorālu vai citādi lietojamu), izņemot DMPA, devas kombinācijā ar Viramune nav noskaidrotas, ņemot vērā drošumu un efektivitāti.
<b>ANALGĒTIKI/OPIOĪDI</b>		
Metadona individuāla pacienta deva	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadona C <sub>min</sub> NN Metadona C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Pacienti, kas regulāri lieto metadonu, sākot ārstēšanu ar Viramune, jānovēro attiecībā uz abstinences simptomiem, un atbilstoši jāpielāgo metadona deva.
<b>AUGU VALSTS LĪDZEKĻI</b>		
Asinszāle	Nevirapīna koncentrācija serumā var samazināties, to lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Tas notiek asinszāles izraisītās zāļu metabolisma enzīmu un/vai transporta proteīnu inducēšanas dēļ.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar Viramune (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāli saturošu preparātu, jāpārbauda nevirapīna un, ja iespējams, vīrusu līmenis un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nevirapīna līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešama Viramune devas pielāgošana. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

#### Cita informācija:

Nevirapīna metabolīti: pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos neietekmē dapsona, rifabutīna, rifampicīna un trimetoprīma/sulfametoksazola klātbūtne. Ketokonazols un eritromicīns būtiski inhibē nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes, kuras lieto nevirapīnu, perorālos kontraceptīvos līdzekļus nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Šobrīd pieejamie dati neuzrāda malformatīvu vai fetoneonātālu toksicitāti grūtniecēm. Šobrīd citi nozīmīgi epidemioloģiski dati nav pieejami. Veicot reprodukcijas pētījumus ar grūsnām žurkām un trušiem, teratogēna ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Grūtniecēm nevirapīns parakstāms, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakarā ar biežāk novēroto hepatotoksicitāti sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs

250 šūnām/mm<sup>3</sup> un nosakāmām HIV-1 RNS plazmā (50 vai vairāk kopiju/ml), šis iemesls jāņem vērā apsverot terapijas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pietiekami daudz pierādījumu, lai pamatotu, ka palielinātā toksicitātes riska neesamība, kas novērota iepriekš ārstētām sievietēm, sākot nevirapīna lietošanu, kurām ir nenosakāma vīrusu koncentrācija (mazāk nekā 50 kopiju/ml HIV-1 plazmā) un CD4 šūnu skaits vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, attiecas arī uz grūtniecēm. Visos randomizētajos pētījumos, kas aplūkoja šo tēmu, netika iekļautas grūtnieces, un kohortu pētījumos kā arī metaanalīzēs bija mazs grūtnieču skaits.

#### Barošana ar krūti

Lai izvairītos no HIV pārnesanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

#### Fertilitāte

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos žurkām konstatētas traucētas auglības pazīmes.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.**

Nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču pacientiem jānorāda, ka ārstēšanas laikā ar nevirapīnu ir iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, nogurums. Tāpēc vēlams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus. Ja pacients izjūt nogurumu, viņam jāizvairās no iespējami bīstamiem darbiem, piemēram, no transportlīdzekļa vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Lietošanas drošuma raksturojuma apkopojums

Saistībā ar Viramune ilgstošas darbības zāļu formu lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem (ietverot ievadfāzi ar tūlītējas darbības zāļu formu) klīniskajā pētījumā 1100.1486 (VERxVE) biežāk novērotās blakusparādības bija izsitumi, slikta dūša, aknu darbības testu rezultātu novirzes, galvassāpes, nespēks, hepatīts, sāpes vēderā, caureja un paaugstināta ķermeņa temperatūra. Viramune ilgstošās darbības tabletēm nav jaunu zāļu izraisītu blakusparādību, kas jau iepriekš nebūtu novērotas Viramune tūlītējas darbības tabletēm un iekšķīgi lietojamai suspensijai.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir konstatēts, ka visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiskā epidermālā nekrolīze, smags hepatīts/aknu mazspēja un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam raksturīgi izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, druzi, artrālģiju, mialģiju un limfadenopātiju, plus viscerāli bojājumi, kā hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, kurām iespējama cēloņsakarība ar Viramune ilgstošas darbības tablešu lietošanu. Tālāk norādītais biežums noteikts, ņemot vērā vispārējo blakusparādību sastopamību, lietojot Viramune tūlītējas darbības zāļu formu (ievadfāze, 1. tabula) un Viramune ilgstošas darbības zāļu formu (nejaušināšanas fāze/balstterapijas fāze, 2. tabula), klīniskajā pētījumā 1100.1486, kas veikts ar 1068 pacientiem, kas lietojuši Viramune papildus tenofoviram/emtricitabīnam.

Biežums ir noteikts, balstoties uz sekojošu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

### **1. tabula. Ievadfāze ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu**

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Retāk	granulocitopēnija
Reti	anēmija

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Retāk paaugstināta jutība (tostarp anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, anafilaktiska reakcija

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Bieži galvassāpes

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Bieži sāpes vēderā, slikta dūša, caureja

Retāk vemšana

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Retāk dzelte, zibensveida hepatīts (kas var būt letāls)

Reti hepatīts (arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte) (0,09 %)

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Bieži izsitumi (6,7 %)

Retāk Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze (kas var būt letāla) (0,2 %), angioedēma, nātrene

#### *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Retāk artralģija, mialģija

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži nespēks, paaugstināta ķermeņa temperatūra

#### *Izmeklējumi*

Retāk patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis; paaugstināts transamināžu līmenis; paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis; paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis; hipertransaminazēmija), pazemināts fosfora līmenis asinīs, paaugstināts asinsspiediens

## **2. tabula. Balstterapijas fāze ar Viramune ilgstošas darbības zāļu formu**

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Retāk anēmija, granulocitopēnija

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Retāk paaugstināta jutība (arī anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, anafilaktiska reakcija

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Bieži galvassāpes

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Bieži sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Bieži hepatīts (arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte) (1,6 %)

Retāk dzelte, zibensveida hepatīts (kas var būt letāls)

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Bieži izsitumi (5,7 %)

Retāk Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze (kas var būt letāla) (0,6 %), angioedēma, nātrene

### *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Retāk artralģija, mialģija

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži nespēks

Retāk paaugstināta ķermeņa temperatūra

### *Izmeklējumi*

Bieži patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis; paaugstināts transamināžu līmenis; paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis; paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis; hipertransaminazēmija), pazemināts fosfora līmenis asinīs, paaugstināts asinsspiediens

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Šādas nevēlamas blakusparādības tika konstatētas citos nevirapīna pētījumos vai veicot uzraudzību pēc zāļu reģistrācijas, bet netika novērota nejausinātā, kontrolētā klīniskajā pētījumā Nr. 1100.1486. Tā kā granulocitopēnija, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, anafilaktiska reakcija, dzelte, zibensveida hepatīts (kas var būt letāls), izsitumi, pazemināts fosfora līmenis asinīs un paaugstināts asinsspiediens netika novērots Viramune tūlītējas darbības tablešu pētījuma Nr. 1100.1486 ievadfāzē, biežuma kategorija aplēsta, pamatojoties uz statistiskiem aprēķiniem, ņemot vērā tādu pacientu skaitu, kuri bijuši pakļauti nevirapīna tūlītējas darbības zāļu formas iedarbībai nejausinātā, kontrolētā klīniskajā pētījuma Nr. 1100.1486 ievadfāzē (n= 1068).

Attiecīgi, tā kā anēmija, granulocitopēnija, anafilaktiska reakcija, dzelte, Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze (kas var būt letāla), angioedēma, pazemināts fosfora līmenis asinīs un paaugstināts asinsspiediens netika novērots Viramune ilgstošas darbības tablešu pētījuma Nr. 1100.1486, uzturošajā fāzē, biežuma kategorija aplēsta, pamatojoties uz statistiskiem aprēķiniem, ņemot vērā tādu pacientu skaitu, kuri bijuši pakļauti nevirapīna ilgstošas darbības zāļu formas iedarbībai nejausinātā, kontrolētā klīniskajā pētījuma Nr. 1100.1486 balstterapijas fāzē (n= 505).

### *Vielmaiņas raksturlielumi*

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kombinēta antiretrovirāla terapija, kad nevirapīns tiek lietots kopā ar citām antiretrovirālām zālēm, tiek saistīta ar šādām blakusparādībām: pankreatītu, perifērisku neiropātiju un trombocitopēniju. Parasti šīs blakusparādības tiek asociētas ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, un tās varētu sagaidīt, lietojot šos līdzekļus kombinācijā ar nevirapīnu; maz ticams, ka tās izraisa nevirapīns. Retos gadījumos ir ziņots par hepatorenālu mazspējas sindromu.

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts); tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas antiretrovirālas terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Āda un zemādas audi*

Visbiežāk nevirapīna klīniskā toksicitāte saistīta ar izsitumiem. Parasti izsitumi ir viegli vai mēreni, tie ir makulopapulāri, eritematozi ādas izsitumi, ar niezi vai bez tās, lokalizēti uz ķermeņa, sejas un ekstremitātēm. Ir ziņots par paaugstinātu jutību (anafilaktiskām reakcijām, angioneirotisko tūsku un

nātrēni). Izsitumi var būt kā vienīgais simptoms vai var rasties zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam pievienojas tādi simptomi kā drudzis, artralģija, mialģija un limfadenopātija, plus orgānu traucējumi kā hepatīts, eozinofilija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija.

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN). Ir ziņots par letāliem SJS, TEN un zāļu izraisītu reakciju gadījumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem. Lielākā daļā gadījumu smagi izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā, dažreiz nepieciešama hospitalizācija, vienam pacientam bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā 1100.1486 (VERxVE) ar antiretrovirāliem līdzekļiem neārstēti pacienti saņēma ievaddevu, lietojot Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu vienreiz dienā 14 dienas ( $n = 1068$ ), un pēc tam tika nejausināti, lai saņemtu vai nu Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vai Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā. Visi pacienti saņēma tenofoviru + emtricitabīnu kā fona terapiju. Drošības dati ietver visus pacientu apmeklējumus līdz laikam, kad pēdējais pacients pabeidza 144 nedēļas ilgo pētījuma periodu. Tie arī ietver atklātos drošuma datus no pacientu vizītēm pēc 144 nedēļas kā pētījuma pagarinājumu (pacientiem no katras ārstēšanas grupas, kuriem pēc 144 nedēļām slēptā fāzē atļāva iesaistīties). Smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi, kas tiek uzskatīti par saistītiem ar nevirapīna terapiju, radās 1,1 % pacientu ievadfāzes laikā ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu. Smagi izsitumi tika novēroti 1,4 % un 0,2 % pacientu attiecīgi Viramune tūlītējas darbības un Viramune ilgstošas darbības zāļu formu grupās nejausināšanas fāzē. Pētījuma nejausināšanas fāzē ar Viramune saistīti dzīvībai bīstami (4. pakāpes) izsitumi netika novēroti. Pētījumā ziņots par sešiem Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumiem, tie visi, izņemot vienu, radās pirmo 30 nevirapīna terapijas dienu laikā.

Pētījumā 1100.1526 (TRANxITION) pacienti, kas saņēma Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vismaz 18 nedēļas, tika nejausināti iedalīti ārstēšanai ar Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā ( $n = 295$ ) vai turpināja lietot Viramune tūlītējas darbības zāļu formu ( $n = 148$ ). Šajā pētījumā nevienā ārstēšanas grupā 3. vai 4. pakāpes izsitumus nenovēroja.

#### *Aknas un žultsceļi*

Visbiežāk novērotās novirzes laboratorijas testos bija aknu funkcijas testu rādītāju palielināšanās, ieskaitot ALAT, ASAT, GGT, kopējo bilirubīnu un sārmaino fosfatāzi. Visbiežāk novērota GGT asimptomātiska paaugstināšanās. Ir ziņots par dzeltes gadījumiem. Pacientiem, ko ārstēja ar nevirapīnu, novērota arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte, ieskaitot fatālu fulminantu hepatītu. Visbiežākais smagu aknu blakusparādību vēstnesis bija paaugstināti aknu funkcijas testu rādītāji. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kurā nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā 1100.1486 (VERxVE) iepriekš neārstēti pacienti saņēma ievaddevu, lietojot Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu vienreiz dienā 14 dienas un pēc tam viņus nejausināja lietot Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vai Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā. Visi pacienti saņēma tenofoviru + emtricitabīnu kā fona terapiju. Pacientus iekļāva pētījumā, ja viņiem CD4 skaits bija  $<250$  šūnas/mm<sup>3</sup> sievietēm un  $<400$  šūnas/mm<sup>3</sup> vīriešiem. Šajā pētījumā prospektīvi apkopoja datus par iespējamiem aknu darbības traucējumu simptomiem. Drošības dati ietver visus pacientu apmeklējumus līdz laikam, kad pēdējais pacients pabeidzis pētījuma 144 nedēļu. Simptomātisku aknu darbības traucējumu sastopamība ievadfāzē ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu bija 0,5 %. Pēc ievadperioda simptomātisku aknu darbības traucējumu sastopamība bija 2,4 % Viramune tūlītējas darbības zāļu formas grupā un 1,6 % Viramune ilgstošas darbības zāļu formas grupā. Kopumā simptomātisku aknu darbības traucējumu sastopamība starp VERxVE pētījumā iesaistītajiem vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Pētījumā 1100.1526 (TRANxITION) 3. vai 4. pakāpes klīniskus aknu darbības traucējumus nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja.

### Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pieredzi, kas iegūta ar Viramune tūlītējas darbības tabletēm vai suspensiju iekšķīgai lietošanai klīniskos pētījumos ar 361 bērnu, kuru vairums tika ārstēti ar ZDV un/vai ddl, visbiežāk novērotās un ar nevirapīnu saistītās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Granulocitopēnija tika biežāk novērota bērniem. Atklātā klīniskā pētījumā (ACTG 180) 5/37 bērnu (13,5 %) granulocitopēnija tika novērtēta kā zāļu izraisīta. ACTG 245, dubultaklā placebo kontrolētā pētījumā, nopietnas zāļu izraisītas granulocitopēnijas biežums bija 5/305 (1,6 %).

Ir ziņots par atsevišķiem pacientiem šajā populācijā, kam novērots Stīvensa-Džonsona sindroms vai Stīvensa-Džonsona/toksiskās epidermālās nekrolīzes pārejas sindroms.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav zināms nevirapīna antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā. Ir ziņots par Viramune tūlītējas darbības zāļu formas pārdozēšanas gadījumiem, lietojot devas 800-6000 mg dienā, līdz 15 dienām. Pacientiem parādījās tūska, mezglainā eritēma, nogurums, drudzis, galvassāpes, bezmiegs, slikta dūša, plaušu infiltrāti, izsitumi, vertigo, vemšana, transamināžu līmeņa paaugstināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Visas šīs blakusparādības pēc nevirapīna lietošanas pārtraukšanas izzuda.

### Pediatriskā populācija

Ziņots par vienu stipras, nejaušas pārdozēšanas gadījumu jaundzimušajam. Ieņemtā deva 40 reizu pārsniedza ieteikto 2 mg/kg dienas devu. Novēroja vieglu izolētu neitropēniju un hiperlaktātēmiju, kas spontāni izzuda vienas nedēļas laikā bez jebkādam klīniskām komplikācijām. Pēc viena gada bērna attīstība joprojām bija normāla.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG01.

### Darbības mehānisms

Nevirapīns ir HIV-1 NNRTI. Nevirapīns ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, tomēr tam nepiemīt bioloģiski nozīmīga inhibējoša iedarbība uz HIV-2 reverso transkriptāzi vai eikariotiskajām  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  vai  $\delta$  DNS polimerāzēm.

### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Vidējā nevirapīna  $EC_{50}$  vērtība (50 % no inhibējošās koncentrācijas) pret M HIV-1 izolātiem no radniecīgajām A, B, C, D, F, G un H grupām, kā arī cirkulējošajām rekombinētajām formām (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG un CRF12\_BF, kuru replikācija notiek cilvēka embrija 293. tipa nieru šūnās, ir 63 nM. 2923 klīnisko izolātu grupā, kurā dominēja B HIV-1 apakštipa klīniskie izolāti, vidējā  $EC_{50}$  vērtība bija 90 nM. Līdzīgas  $EC_{50}$  vērtības tika iegūtas, nevirapīna pretvīrusu aktivitāti, nosakot perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, monocītu makrofāgu atvasinājumos vai limfoblastoīdu šūnu līnijā. Šūnu kultūrā nevirapīnam nebija pretvīrusu aktivitātes pret O grupas HIV-1 izolātiem vai HIV-2 izolātiem.

Kombinācijā ar efavirenu, nevirapīns *in vitro* izrādīja spēcīgu antagonistisku anti-HIV-1 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu) un bija antagonistisks ar proteāzes inhibitoru ritonavīru vai kombinācijas inhibitoru enfuvirtīdu. Nevirapīns izrādīja sinerģisku anti-HIV-1 aktivitāti kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, sakvinavīru un tipranavīru, un NRTI abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. Nevirapīna anti-HIV-1 aktivitātei *in vitro* pretēji darbojās anti-HBV zāles adefovīrs un anti-HCV zāles ribavīrīns.

### Rezistence

*In vitro* šūnu kultūrās ir iegūti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret nevirapīnu (100-250 reizes mazāku). Atkarībā no izmantotā vīrusa celma un šūnu līnijas, genotipa analīzes rezultāti pierādīja HIV-1 RT gēnu Y181C un/vai V106A mutācijas. Ja tika izvēlēts nevirapīns kombinācijā ar dažiem citiem NNRTI, laiks, līdz šūnu kultūrā parādījās rezistence pret nevirapīnu, nemainījās.

Analizējot genotipu izolātiem, kas iegūti no antiretrovīrālus līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem pēc viroloģiskas neveiksmes (n = 71), kuri 48 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu vai stavudīnu nevirapīnu saņēma 1 reizi dienā (n = 25) vai 2 reizes dienā (n = 46), tika konstatēts, ka izolātos, kas iegūti attiecīgi 8 no 25 pacientiem un 23 no 46 pacientiem ir viens vai vairāki ar rezistenci pret NNRTI saistīti aizvietoējumi: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L un M230L.

Genotipisko analīzi veica izolātiem, kas iegūti no 86 antiretrovīrālus līdzekļus iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuri pārtrauca dalību VERxVE pētījumā (1100.1486) pēc viroloģiskas neveiksmes (atsitiens, daļēja atbildes reakcija) vai blakusparādības dēļ vai kuriem pētījuma laikā īslaicīgi bija palielinājusies vīrusu slodze. Šo paraugu analīze pacientiem, kuri saņēma Viramune tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vai Viramune ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā kombinācijā ar tenofovīru un emtricitabīnu, liecināja, ka izolāti no 50 pacientiem saturēja rezistences mutācijas, kuras varētu rasties, lietojot nevirapīnu saturošu shēmu. No šiem 50 pacientiem 22 izveidojās rezistence pret efavirenu un 39 izveidojās rezistence pret etavirīnu (biežāk konstatētā rezistences mutācija ir Y181C). Ņemot vērā lietotās zāļu formas, atšķirības nekonstatēja (tūlītējas darbības zāļu forma divreiz dienā vai ilgstošas darbības zāļu forma vienreiz dienā).

Neveiksmes gadījumā novērotās mutācijas bija tādas, kādas paredzamas, lietojot nevirapīnu saturošu shēmu. Novēroja divas jaunas substitūcijas kodonos, kas iepriekš bija saistītas ar rezistenci pret nevirapīnu: viens pacients ar Y181I Viramune ilgstošas darbības zāļu formas grupā un viens pacients ar Y188N Viramune tūlītējas darbības zāļu formas grupā (tūlītēja zāļu forma divreiz dienā vai ilgstošas darbības zāļu forma vienreiz dienā).

### Krustotā rezistence

*In vitro* novērota ātra HIV celmu, kuriem piemīt krustotā rezistence pret NNRTI, parādīšanās. Pēc viroloģiskas neveiksmes, lietojot nevirapīnu, paredzama krustota rezistence pret efavirenu. Atkarībā no rezistences testēšanas rezultātiem vēlāk iespējams izmantot etavirīnu saturošu terapijas shēmu. Krustota rezistence starp nevirapīnu un HIV proteāzes inhibitoriem, HIV integrāzes inhibitoriem vai HIV iekļuves inhibitoriem nav ticama, jo atšķiras iesaistītās enzīmu mērķa struktūras. Līdzīgā veidā pastāv maza krustotas rezistences iespēja starp nevirapīnu un NRTI, jo molekulas ar reverso transkriptāzi saistās dažādās vietās.

### Klīniskie rezultāti

Viramune ir ticis pētīts, gan ārstējot ar to pirmo reizi, gan atkārtoti.

### Klīniskie pētījumi ar ilgstošas darbības tabletēm

Viramune ilgstošas darbības zāļu formas klīniskā efektivitāte ir noteikta, balstoties uz 48 nedēļu datiem no nejaušināta, dubultmaskēta, dubultslēpta 3. fāzes pētījuma (VERxVE – pētījums 1100.1486) iepriekš neārstētiem pacientiem un uz 24 nedēļu datiem no nejaušināta, atklāta pētījuma pacientiem,

kuri pārgājuši no Viramune tūlītējas darbības tablešu lietošanas divreiz dienā uz Viramune ilgstošas darbības tablešu lietošanu vienreiz dienā (TRANxITION – pētījums 1100.1526).

*Iepriekš neārstēti pacienti*

VERxVE (pētījums 1100.1486) ir 3. fāzes pētījums, kurā iepriekš neārstēti pacienti saņēma Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu vienreiz dienā 14 dienas un pēc tam tika nejaušināti saņemt vai nu Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vai Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā. Visi pacienti saņēma tenofoviru + emtricitabīnu kā fona terapiju. Nejaušināšanu stratificēja pēc HIV-1 RNS līmeņa atlases laikā ( $\leq 100\ 000$  kopijas/ml un  $>100\ 000$  kopijas/ml). Atsevišķi demogrāfiskie un sākotnējās slimības parametri ir norādīti 1. tabulā.

**1. tabula. Demogrāfiskie un sākotnējās slimības parametri pētījumā 1100.1486**

	<b>Viramune tūlītējas darbības zāļu forma n=508*</b>	<b>Viramune ilgstošas darbības zāļu forma n=505</b>
<b>Dzimums</b>		
- Vīrieši	85 %	85 %
- Sievietes	15 %	15 %
<b>Rase</b>		
- Baltā	74 %	77 %
- Melnā	22 %	19 %
- Aziāti	3 %	3 %
- Cita **	1 %	2 %
<b>Reģions</b>		
- Ziemeļamerika	30 %	28 %
- Eiropa	50 %	51 %
- Latīņamerika	10 %	12 %
- Āfrika	11 %	10 %
<b>Sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā (<math>\log_{10}</math> kopijas/ml)</b>		
- Vidēji (SN)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66 %	67 %
- $>100\ 000$	34 %	33 %
<b>Sākotnējais CD4 skaits (šūnas/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Vidēji (SN)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 apakštīps</b>		
- B	71 %	75 %
- Ne-B	29 %	24 %

\* Ietver 2 pacientus, kas bija nejaušināti, bet nekad nesaņēma maskētās zāles.

\*\* Ietver Amerikas indiāņus/Aļaskas pamatiedzīvotājus un Havaju/Klusā okeāna salu iedzīvotājus.

2. tabulā raksturoti 48. nedēļas iznākumi VERxVE pētījumā (1100.1486). Šie iznākumi ietver visus pacientus, kas bija nejaušināti pēc 14 dienu ievadperioda ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu un saņēma vismaz vienu maskēto zāļu devu.

**2. tabula. Iznākumi 48. nedēļā pētījumā 1100.1486\***

	<b>Viramune tūlītējas darbības zāļu forma n=506</b>	<b>Viramune ilgstošas darbības zāļu forma n=505</b>
Viroloģiska atbildes reakcija (HIV-1 RNS <50 kopijas/ml)	75,9 %	81,0 %
Viroloģiska neveiksme	5,9 %	3,2 %
- Nekad nav bijis panākts nomākums līdz 48. nedēļai	2,6 %	1,0 %
- Atsitiens	3,4 %	2,2 %
Pārtraukta zāļu lietošana pirms 48. nedēļas	18,2 %	15,8 %
- Nāve	0,6 %	0,2 %
- Blakusparādības	8,3 %	6,3 %
- Cits iemesls**	9,3 %	9,4 %

\* Ietver pacientus, kas pēc nejaušināšanas saņēmuši vismaz vienu maskēto zāļu devu. Pacienti, kas pārtraukuši terapiju ievadperioda laikā, ir izslēgti no pētījuma.

\*\* Ietver pacientus, kas nozuduši novērošanas laikā, atsaukuši piekrišanu, neievēro norādījumus, kuriem zāles nav efektīvas, kam iestājusies grūtniecība u.c.

48. nedēļā vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 184 šūnas/mm<sup>3</sup> un 197 šūnas/mm<sup>3</sup> grupām, kas saņēma attiecīgi Viramune tūlītējas darbības zāļu formu un Viramune ilgstošas darbības zāļu formu.

3. tabulā norādīti iznākumi pēc 48 nedēļām pētījumā 1100.1486 (pēc nejaušināšanas) atbilstoši sākotnējai vīrusu slodzei.

**3. tabula. Iznākumi pēc 48 nedēļām pētījumā 1100.1486 atbilstoši sākotnējai vīrusu slodzei\***

	<b>Pacientu ar atbildes reakciju skaits/kopējais skaits (%)</b>		<b>Atšķirības % (95 % TI)</b>
	<b>Viramune tūlītējas darbības</b>	<b>Viramune ilgstošas darbības</b>	
Sākotnējais HIV-1 vīrusu slodzes līmenis (kopijas/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)
<b>Kopā</b>	<b>384/506 (75,9 %)</b>	<b>409/505 (81,0 %)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\* Ietver pacientus, kas pēc nejaušināšanas saņēmuši vismaz vienu maskēto zāļu devu.

\*\* Pamatojoties uz *Cochran* statistiku, veicot turpināmības korekciju variāciju aprēķinam

Kopējais pacientu ar atbildes reakciju pret ārstēšanu procentuālais daudzums, kas novērots pētījumā 1100.1486 (ietverot ievadfāzi), neatkarīgi no zāļu formas ir 793/1 068 = 74,3 %. Saucējs 1068 ietver 55 pacientus, kas pārtrauca ārstēšanu ievadfāzes laikā, un divus pacientus, kas tika nejaušināti, bet nekad netika ārstēti ar nejaušināto devu. Skaitītājs 793 ir pacientu skaits, kam bija atbildes reakcija pret ārstēšanu pēc 48 nedēļām (384 no tūlītējas darbības zāļu formas grupas un 409 no ilgstošas darbības zāļu formas grupas).

*Lipīdi, pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni*

Lipīdu līmeņa tukšā dūšā pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, ir parādītas 4. tabulā.

**4. tabula. Lipīdu laboratorisko vērtību kopsavilkums pētījuma sākumā (atlasē) un 48. nedēļā - pētījums 1100.1486**

	Viramune tūlītējas darbības zāļu forma			Viramune ilgstošas darbības zāļu forma		
	Sākot nēji (vidēji) n=503	48. nedēļa (vidēji) n=407	Pro centi* n=406	Sākot nēji (vidēji) n=505	48. nedēļa (vidēji) n=419	Procenti * n=419
ZBL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
ABL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Kopējais holesterīns (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Kopējais holesterīns/ABL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglicerīdi (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\* Procentuālās pārmaiņas ir vidējais rādītājs par vienu pacientam novērotām pārmaiņām, salīdzinot ar pētījuma sākumu, pacientiem, kam ir zināma gan sākotnējā vērtība, gan vērtība pēc 48 nedēļām, un tā nav vienkārša atšķirība starp sākotnējo un 48. nedēļas vidējo vērtību.

*Pacienti, kas maina terapiju no Viramune tūlītējas darbības zāļu formas uz Viramune ilgstošas darbības zāļu formu*

TRANxITION (pētījums 1100.1526) ir 3. fāzes pētījums drošuma un pretvīrusu aktivitātes novērtēšanai pacientiem, kas maina terapiju no Viramune tūlītējas darbības zāļu formas uz Viramune ilgstošas darbības zāļu formu. Šajā atklātajā pētījumā 443 pacienti, kas jau lietoja pretvīrusu shēmu ar Viramune 200 mg tūlītējas zāļu formu divreiz dienā un kam HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopijas/ml, tika nejausināti attiecībā 2:1, lai lietu Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā vai Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā. Aptuveni puse pacientu kā fona terapiju saņēma tenofoviru + emtricitabīnu, pārējie pacienti saņēma abakavira sulfātu + lamivudīnu vai zidovudīnu + lamivudīnu. Aptuveni puse pacientu pirms iesaistīšanās pētījumā 1100.1526 iepriekš vismaz 3 gadus bija lietojuši Viramune tūlītējas darbības zāļu formu.

24 nedēļas pēc nejausināšanas TRANxITION pētījumā 92,6 % un 93,6 % pacientu, kas saņēma attiecīgi Viramune 200 mg tūlītējas darbības zāļu formu divreiz dienā vai Viramune 400 mg ilgstošas darbības zāļu formu vienreiz dienā, HIV-1 RNS līmenis aizvien bija < 50 kopijas/ml.

#### Pediātriskā populācija

48 nedēļu Dienvidāfrikas pētījuma BI 1100.1368 rezultāti apstiprināja, ka 4/7 mg/kg un 150 mg/m<sup>2</sup> devu grupās nevirapīna panesamība bija laba, un tas bija efektīvs iepriekš antiretrovirālu terapiju nesaņēmušu bērnu ārstēšanai. Abu devu grupās tika novērota procentuālā ziņā izteikta uzlabošanās CD4+ šūnām līdz 48. nedēļai. Abu devu lietošanas shēmas arī efektīvi mazināja vīrusu slodzi. Šajā 48 nedēļu pētījumā nevienā devu grupā netika novēroti neparedzēti drošuma dati.

#### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās: nevirapīna farmakokinētika ir pētīta Viramune ilgstošas darbības zāļu formas vienreizējas devas pētījumā (pētījums 1100.1485) 17 veseliem brīvprātīgajiem. Nevirapīna relatīvā biopieejamība, lietojot vienu Viramune 400 mg ilgstošas darbības tableti, salīdzinājumā ar divām Viramune 200 mg tūlītējas darbības tabletēm, bija aptuveni 75 %. Vidējā maksimālā nevirapīna koncentrācija plazmā bija 2060 ng/ml, nosakot 24,5 stundas pēc Viramune 400 mg ilgstošas darbības tablešu lietošanas.

Viramune ilgstošas zāļu formas farmakokinētika pētīta arī vairāku devu farmakokinētikas pētījumā (pētījums 1100.1489) 24 ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri terapiju nomainīja no ilgstošas terapijas ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu un Viramune ilgstošas darbības zāļu formu. Nevirapīna AUC<sub>0-24,ss</sub> un C<sub>min,ss</sub>, mērot 19 dienas pēc Viramune 400 mg ilgstošas darbības tablešu lietošanas tukšā dūšā vienreiz dienā, bija aptuveni attiecīgi 80 % un 90 %, AUC<sub>0-24,ss</sub> un C<sub>min,ss</sub> mērot laikā, kad pacienti lietoja Viramune 200 mg tūlītējas darbības tabletes divreiz dienā. Nevirapīna ģeometriskā vidējā C<sub>min,ss</sub> bija 2770 ng/ml.

Viramune ilgstošās darbības zāļu formu lietojot kopā ar treknu maltīti, nevirapīna  $AUC_{0-24,ss}$  un  $C_{min,ss}$  bija aptuveni attiecīgi 94 % un 98 %,  $AUC_{0-24,ss}$  un  $C_{min,ss}$ , mērot laikā, kad pacienti lietoja Viramune tūlītējas darbības tabletes. Nevirapīna farmakokinētikas atšķirības, ko novēroja, Viramune ilgstošās darbības tabletes lietojot tukšā dūšā vai pēc ēšanas, nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Viramune ilgstošās darbības tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no maltītēm.

Daži pacienti ir ziņojuši par tabletēm līdzīgu paliestu sastopamību fēcēs. Pamatojoties uz līdz šim zināmiem datiem, tas neietekmē terapijas efektivitāti.

Izkliede: fizioloģiska pH apstākļos nevirapīns ir lipofils un būtībā nejonizēts. Pēc intravenozas ievadīšanas veselīem pieaugušiem nevirapīna izkļiedes tilpums ( $V_{dss}$ ) bija  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, kas liecina par to, ka nevirapīns plaši izkļiedējas cilvēka organismā. Nevirapīns viegli šķērso placentāro barjeru un ir atrodams mātes pienā. Tā saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 60 % atbilstoši plazmas koncentrācijai 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Nevirapīna koncentrācija cilvēka cerebrālajā šķidrumā ( $n=6$ ) bija 45 % ( $\pm 5$  %) no plazmas koncentrācijas; šī attiecība aptuveni atbilst ar plazmas proteīniem nesaistītai frakcijai.

Biotransformācija un eliminācija: *In vivo* pētījumos ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām pierādīts, ka nevirapīns ekstensīvi biotransformējas citohroma P450 (oksidatīvo) metabolisma ceļā līdz vairākiem hidroksilētiem metabolītiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka nevirapīna oksidatīvā metabolisma mediators ir galvenokārt citohroma P450 izoenzīms no CYP3A saimes, lai gan arī citiem izoenzīmiem var būt sekundāra loma. Masas bilances/ekskrēcijas pētījumos veselīem vīriešu dzimtes brīvprātīgajiem, kam ordinēja nevirapīnu līdz stabilam stāvoklim pa 200 mg 2 reizes dienā, turpinot ar vienreizēju 50 mg 14C-nevirapīna devu, tika atklāti apmēram  $91,4 \pm 10,5$  % no radioaktīvās devas, kas galvenokārt izdalījās urīnā ( $81,3 \pm 11,1$  %), pārstāvēt primāro ekskrecijas ceļu, salīdzinot ar fekālijām ( $10,1 \pm 1,5$  %). Vairāk nekā 80 % radioaktivitātes urīnā nodrošināja hidroksilēto metabolītu glikuronīda konjugāti. Citohroma P450 metabolisms, glikuronīdu konjugācija un glikuronēto metabolītu ekskrecija urīnā attēlo galveno nevirapīna biotransformācijas un eliminācijas ceļu cilvēku organismā. Tikai nelielu (<5 %) urīna radioaktivitātes frakciju (< 3 % no kopējās devas) nodrošināja neizmainītais savienojums, tāpēc renālai ekskrecijai neizmainītā savienojuma eliminācijā ir maza nozīme.

Ir pierādīts, ka nevirapīns ir aknu citohroma P450 metabolisko enzīmu ierosinātājs. Autoindukcijas farmakokinētikai raksturīga apmēram 1,5-2 kārtīga nevirapīna perorālā klīrensa palielināšanās, ārstēšanu turpinot ar vienreizēju 200-400 mg devu 2 līdz 4 nedēļas. Autoindukcijai raksturīgs arī nevirapīna terminālās fāzes eliminācijas pusperioda samazināšanās plazmā no apmēram 45 stundām (vienreizēja deva) līdz apmēram 25-30 stundām pēc vairākkārtīgām devām 200-400 mg/dienā.

Nieru darbības traucējumi: nevirapīna tūlītējas zāļu formas vienreizējas devas farmakokinētiku salīdzināja 23 pacientiem ar vieglu ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), mērenu ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) vai smagu nieru mazspēju ( $\text{CLcr} > 30$  ml/min), nieru bojājumu vai nieru mazspēju pēdējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, un 8 pacientiem ar normālu nieru funkciju ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nieru bojājumi (viegli, mēreni, smagi) būtiski neizmainīja nevirapīna farmakokinētiku. Tomēr, pacientiem ar nieru mazspēju pēdējā stadijā, kam nepieciešama dialīze, pēc 1 nedēļu ilgas preparāta lietošanas novēroja AUC samazināšanos par 43,5 %. Novēroja arī nevirapīna hidroksi-metabolītu akumulāciju plazmā. Rezultāti liek domāt, ka papildinot nevirapīna terapiju pieaugušajiem ar 200 mg tūlītējas darbības tableti pēc katras dialīzes, tiek kompensēta dialīzes ietekme uz nevirapīna klīrensu. Pacientiem ar  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min nav nepieciešama nevirapīna devu pielāgošana. Bērniem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze, pēc katras dialīzes ieteicams lietot papildu Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai vai tūlītējas darbības tablešu devu 50 % apjomā no ieteicamās Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai vai tūlītējas darbības tablešu dienas devas, kas palīdzētu mazināt dialīzes ietekmi uz nevirapīna klīrensu. Viramune ilgstošās darbības tabletes nav pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, un viņiem jālieto Viramune tūlītējas darbības zāļu forma.

Aknu darbības traucējumi: tika veikts pētījums, salīdzinot 46 stabilā stāvoklī esošus pacientus ar vieglu ( $n=17$ ; Ishak punkti 1-2) vidēji smagu ( $n=20$ ; Ishak punkti 3-4) vai smagu ( $n=9$ ; Ishak punkti 5-6, Child-Pugh A 8 p-ti, vienam Child-Pugh nepiemērojams)

aknu fibrozi kā aknu bojājuma mēru.

Šie pacienti saņēma antiretrovirālu terapiju- Viramune 200 mg tūlītējas darbības tabletes divas reizes dienā, vismaz 6 nedēļas pirms farmakokinētiskas atlases, vidējais terapijas ilgums 3,4 gadi. Šajā pētījumā nevirapīna multiplu devu un piecu metabolītu farmakokinētiskā dispozīcija bija nemainīga.

Tomēr, aptuveni 15 % no šiem pacientiem ar aknu fibrozi, nevirapīna koncentrācija bija virs 9000 ng/ml (2 reizes virs vidējās). Pacienti ar aknu bojājumiem rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu zāļu izraisītu toksicitāti.

Viramune 200 mg tūlītējas darbības tablešu vienreizējas devas farmakokinētiskajā pētījumā HIV- negatīviem pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu bojājumu (Child-Pugh A, n=6, Child-Pugh B, n=4) vienam no Child-Pugh B pacientiem ar ascītu novēroja nozīmīgu nevirapīna vidējā zemlīknes laukuma (AUC) palielināšanos, kas rosina domāt, ka pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem un ascītu iespējams nevirapīna akumulācijas risks sistēmiskajā cirkulācijā. Tā kā nevirapīna metabolisms tiek inducēts pēc daudzkārtīgām devām, šis vienreizējas devas pētījums, iespējams, neatspoguļo aknu bojājumu ietekmi uz daudzkārtīgu devu farmakokinētiku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viramune ilgstošās darbības tabletes nav pētītas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un viņiem jālieto Viramune tūlītējas darbības zāļu forma.

#### *Dzimums*

Multinacionālā 2NN pētījumā ar Viramune tūlītējas darbības zāļu formu, populācijas farmakokinētikas papildus pētījumā tika iesaistīti 1077 pacienti, tajā skaitā 391 sieviete. Sievietēm konstatēja par 13,8 % zemāku nevirapīna klīrensu nekā vīriešiem. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā neķermeņa svaram, ne ķermeņa masas indeksam nav ietekmes uz nevirapīna izplatību, "dzimuma efektu" nevar izskaidrot ar ķermeņa izmēru rādītājiem.

Dzimuma ietekme uz Viramune ilgstošās darbības zāļu formas farmakokinētiku pētīta pētījumā 1100.1486. Sieviešu dzimuma pacientēm bija nosliece uz lielāku (pat aptuveni 20 – 30 %) minimālo koncentrāciju gan Viramune ilgstošās darbības zāļu formas, gan Viramune tūlītējas darbības zāļu formas grupās.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nevirapīna farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem līdz ar vecumu (18 – 68 gadi) nemainās. Nevirapīns nav specifiski pētīts pacientiem pēc 65 gadu vecuma. Melnādaiņiem pacientiem (n = 80 grupā) pētījumā 1100.1486 konstatēja par aptuveni 30 % augstāku minimālo koncentrāciju nekā baltās rases pacientiem (250 – 325 pacienti grupā) gan Viramune tūlītējas darbības zāļu formas, gan Viramune ilgstošās darbības zāļu formas grupās 48 ārstēšanas nedēļās, lietojot pa 400 mg dienā.

#### *Pediatriskā populācija*

Nevirapīna farmakokinētikas dati iegūti no diviem nozīmīgiem avotiem: 48 nedēļu pētījums Dienvidāfrikā (BI 1100.1368), kurā iesaistīti 123 HIV-1 pozitīvi, antiretrovirālu terapiju iepriekš nesaņēmuši bērni, vecumā no 3 mēnešiem līdz 16 gadiem; un konsolidētas analīzes no pieciem Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) protokoliem, kas ietver datus par 495 pacientiem vecumā no 14 dienām līdz 19 gadiem.

33 pacientu (vecumā no 0,77-13,7 gadiem) intensīvas atlases grupā farmakokinētiskie dati pierādīja, ka nevirapīna klīrenss pieaug palielinoties vecumam, atbilstoši palielinoties ķermeņa virsmas laukumam. Nevirapīna ordinēšana 150 mg/m<sup>2</sup> BID (pēc divu nedēļu uzsākšanas 150 mg/m<sup>2</sup> QD) radīja ģeometriski vidējo vai vidējo nevirapīna koncentrāciju starp 4-6 µg/ml (izejot no pieaugušo datiem). Papildus, novērotās nevirapīna koncentrācijas bija savstarpēji salīdzināmas abu metožu gadījumos.

Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) konsolidētās analīzes protokoli 245, 356, 366, 377 un 403 pieļāva izvērtēšanai bērnus jaunākus par 3 mēnešu vecumu (n=17), kas iesaistīti šajos BAKPG pētījumos. Novērotās nevirapīna plazmas koncentrācijas bija līdzīgas pieaugušiem un citām bērnu vecuma grupām, bet bija nepastāvīgākas pacientu starpā, īpaši divu mēnešu vecumā.

Viramune ilgstošas darbības zāļu formas farmakokinētiku vērtēja pētījumā 1100.1518. Astoņdesmit pieci pacienti (3 līdz < 18 gadi) saņēma ķermeņa masai vai ķermeņa virsmas laukumam pielāgotu Viramune tūlītējas darbības zāļu formas devu vismaz 18 nedēļas un pēc tam viņiem terapiju nomainīja uz Viramune ilgstošas darbības tabletēm (2 x 100 mg, 3 x 100 mg vai 1 x 400 mg vienreiz dienā) kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem 10 dienas. Novērotās ģeometriskās vidējās attiecības Viramune ilgstošas darbības zāļu formai pret Viramune tūlītējas darbības zāļu formu bija ~90 %  $C_{min,ss}$  un  $AUC_{ss}$  ar 90 % ticamības intervālu robežās no 80 % līdz 125 %; attiecība  $C_{max,ss}$  gadījumā bija mazāka un atbilda vienreiz dienā lietojamai ilgstošas darbības zāļu formai. Ģeometriskā vidējā līdzsvara Viramune ilgstošas darbības zāļu formas minimālā koncentrācija plazmā pirms devas lietošanas bija 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml un 5 350 ng/ml vecuma grupās no 3 līdz <6 gadiem, no 6 līdz <12 gadiem un no 12 līdz <18 gadiem. Kopumā iedarbība bērniem bija līdzīga kā pieaugušajiem, kuri saņēma Viramune ilgstošas darbības zāļu formu pētījumā 1100.1486.

Vienreizējas devas paralēlu grupu biopieejamības pētījumos (pētījumi 1100.1517 un 1100.1531) Viramune 50 mg un 100 mg ilgstošas darbības tabletēm konstatēja paildzinātas izdalīšanās īpašības ilgākas uzsūkšanās dēļ un mazākas maksimālās koncentrācijas, līdzīgi kā gadījumā, kad 400 mg ilgstošas darbības tabletes salīdzināja ar Viramune 200 mg tūlītējas darbības tabletēm.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, ko novēroja vispārpieņemtajos pētījumos. Kancerogenitātes pētījumos konstatēts, ka nevirapīns ierosina aknu audzējus žurkām un pelēm. Visticamāk, šie atklājumi ir saistīti ar nevirapīna kā spēcīga aknu enzīmu induktora darbību, bet ne ar genotoksiskās darbības mehānismu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktoze ( monohidrāta veidā)  
Hipromeloze  
Dzeltenais dzelzs oksīds  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Ja tiek izmantotas pudeles, zāles jāizlieto 2 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Uzturošās terapijas iepakojums

Polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija folijas blisteri, no kuriem var izspiest tabletes. Kastītēs pa 30 vai 90 ilgstošas darbības tabletēm vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele ar plastmasas vāciņu un indukcijas folijas blīvējumu. Pudelē ir 30 ilgstošas darbības tabletes.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/007 (30 tabletes, pudele)  
EU/1/97/055/008 (30 tabletes, blisteris)  
EU/1/97/055/009 (90 tabletes, blisteris)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 5. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

*Viramune 200 mg Tabletēs*

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

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

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

*Viramune 50 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai un Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes*

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
MARKĒJUMA TEKSTS UZ BLISTERA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 200 mg tabletes  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (bezūdens)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes  
120 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viramune 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**MARKĒJUMA TEKSTS UZ BLISTERA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 200 mg tabletes  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (bezūdens)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Terapijas uzsākšanas iepakojums 14 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viramune 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 200 mg tabletes  
nevirapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****MARKĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 50 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 10 mg nevirapīna (hemihidrāta veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur saharozi, sorbītu, metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

240 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas viegli sakratīt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Jāizlieto 6 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viramune 50 mg/5 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****MARKĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 50 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 10 mg nevirapīna (hemihidrāta veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur saharozi, sorbītu, metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

240 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas viegli sakratīt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Jāizlieto 6 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**MARKĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES KASTĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg nevirapīna (bezūdens)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Vienreiz dienā  
Norīt veselu, nedrīkst sakost, dalīt vai saspīest.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Izlietot 2 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**MARKĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg nevirapīna (bezūdens)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Vienreiz dienā  
Norīt veselu, nedrīkst sakost, dalīt vai saspīest

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Izlietot 2 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**MARKĒJUMA TEKSTS UZ BLISTERA KASTĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
nevirapinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg nevirapīna (bezūdens)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tabletes  
90 ilgstošās darbības tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Vienreiz dienā  
Norīt veselu, nedrīkst sakost, dalīt vai saspīest.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/97/055/008 [30 ilgstošās darbības tabletes]  
EU/1/97/055/009 [90 ilgstošās darbības tabletes]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes  
nevirapinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Viramune 200 mg tabletes *nevirapinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas
3. Kā lietot Viramune
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viramune
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto**

Viramune pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antiretrovirālām zālēm un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai.

Jūsu zāļu aktīvo vielu sauc par nevirapīnu. Nevirapīns pieder HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupai, ko sauc par nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Reversā transkriptāze ir enzīms, kas HIV nepieciešams, lai vairotos. Nevirapīns pārtrauc reversās transkriptāzes darbību. Pārtraucot reversās transkriptāzes darbību, Viramune palīdz kontrolēt HIV-1 infekciju.

Viramune lieto, lai ārstētu HIV-1 inficētus pieaugušos, pusaudžus un visa vecuma bērnus. Viramune Jums jālieto kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ārsts ieteiks Jums vispiemērotākās zāles.

**Ja ārsts Viramune nozīmējis Jūsu bērnam, lūdzam ievērot, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija attiecas uz Jūsu bērnu (šādā gadījumā „Jūs” jālasa kā „Jūsu bērns”).**

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas**

**Nelietojiet Viramune šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret nevirapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs agrāk esat lietojis Viramune un ārstēšanās bijusi jāpārtrauc tādēļ, ka Jums bijuši:
  - smagi ādas izsitumi
  - ādas izsitumi kopā ar citiem simptomiem, piemēram:
    - drudzi
    - buloziem izsitumiem
    - čūlām mutes dobumā
    - acu iekaisumu
    - sejas tūsku
    - vispārēju tūsku
    - elpas trūkumu
    - muskuļu vai locītavu sāpēm
    - sliktu vispārēju pašsajūtu
    - sāpēm vēderā

- paaugstinātas jutības (alerģiskām) reakcijām
- aknu iekaisumu (hepatītu)
- ja Jums ir smaga aknu slimība
- ja Jūs agrāk esat pārtraucis ārstēšanos ar Viramune aknu darbības izmaiņu dēļ
- ja Jūs lietojat asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošas augu izcelsmes zāles. Šis augu preparāts var pārtraukt pareizu Viramune iedarbību.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms Viramune lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

**Pirmās 18 Viramune terapijas nedēļas ir svarīgs periods, kad Jums un Jūsu ārstam jāveic stingra kontrole, lai konstatētu aknu vai ādas reakcijas. Tās var kļūt smagas vai pat bīstamas dzīvībai. Vislielākais šādu reakciju risks Jums ir pirmo 6 terapijas nedēļu laikā.**

**Ja Jums parādās smagi izsitumi vai paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiskas reakcijas) izsitumu veidā, kam pievienojas citas blakusparādības, tādas kā**

- drudzis,
- bullozi izsitumi,
- čūlas mutes gļotādā,
- acu iekaisums,
- sejas tūska,
- vispārēja tūska,
- elpas trūkums,
- muskuļu un locītavu sāpes,
- vispārēja slikta pašsajūta
- vai sāpes vēderā

**JUMS JĀPĀRTRAUC VIRAMUNE LIETOŠANA UN NEKAVĒJOTIES JĀMEKLĒ ārsta palīdzību, jo šādas reakcijas var apdraudēt dzīvību vai būt nāvējošas.**

**Ja Jums parādās jebkādi izsitumi, lūdzu nekavējoties informējiet savu ārstu, lai viņš varētu Jums ieteikt vai nepieciešams pārtraukt Viramune lietošanu.**

**Ja Jums parādās aknu bojājuma pazīmes, tādas kā**

- apetītes trūkums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā

**Jums jāpārtrauc Viramune lietošana un nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.**

**Ja Jums Viramune lietošanas laikā parādās smagas aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijas, NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NETURPINIET VIRAMUNE lietošanu bez ārsta konsultācijas.**

**Jums jālieto ārsta nozīmētā Viramune deva. Tas ir sevišķi svarīgi pirmajās 14 ārstēšanas dienās (sīkāku informāciju skatīt „Kā lietot Viramune”).**

Šādi pacienti pieder paaugstinātai aknu bojājumu riska grupai:

- sievietes,
- inficētie ar B un C hepatītu,
- izmainīti aknu funkcionālie testi,
- iepriekš neārstēti pacienti ar lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapiju uzsākot (sievietēm virs 250 šūnas/mm<sup>3</sup>, vīriešiem virs 400 šūnas/mm<sup>3</sup>),
- iepriekš ārstēti pacienti ar nosakāmu HIV-1 plazmas vīrusu koncentrāciju un lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapijas sākumā (sievietēm vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, vīriešiem vairāk nekā 400 šūnu/mm<sup>3</sup>).

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju (AIDS izsaukta saslimšana), drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un

simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētu antiretrovirālu terapiju, var novērot organisma tauku izmaiņas. Ja novērojat ķermeņa tauku izmaiņas, griezieties pie ārsta (skatīt 4. punktu „*Iespējamās blakusparādības*”).

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās antiretrovirālās terapijas līdzekļus, var attīstīties slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaulu asins apgādes zudums). Kombinētās antiretrovirālās terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas vājums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs vienlaikus lietojat nevirapīnu un zidovudīnu, lūdzu, informējiet savu ārstu, jo viņam varētu būt jāpārbauda Jūsu leikocīti.

Pat ja bijāt pakļauts HIV infekcijai, nelietojiet Viramune, kamēr Jums nav uzstādīta HIV diagnoze un ārsts nav ieteicis tās lietot.

Prednizolonu nedrīkst lietot Viramune izraisītu izsitumu ārstēšanai.

Ja Viramune lietošanas laikā Jūs lietojat orālos kontracepcijas līdzekļus (kā piem. pretapaugļošanās tabletes) vai citas hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, Jums papildus jālieto barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus), lai izsargātos no grūtniecības un tālākas HIV pārnesšanas. Ja lietojat postmenopauzes hormonālos līdzekļus, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs lietojat vai Jums ir izrakstīts rifampicīns tuberkulozes ārstēšanai, lūdzu, informējiet ārstu, pirms šo zāļu lietošanas vienlaikus ar Viramune.

### **Bērni un pusaudži**

Viramune tabletes drīkst lietot:

- 16 gadus veci vai vecāki bērni
- bērni līdz 16 gadu vecumam, kuri:
  - sver 50 kg vai vairāk;
  - vai kuru ķermeņa virsmas laukums lielāks par 1,25 kvadrātmetriem.

Lietošanai mazākiem bērniem ir pieejama šķidra, iekšķīgi lietojama suspensija.

### **Citas zāles un Viramune**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāinformē savs ārsts par visām citām zālēm, kuras lietojāt pirms Viramune tablešu lietošanas; ārsts izvērtēs, vai tām jau ir vēlamā iedarbība un vai ir nepieciešama devu pielāgošana. Jums rūpīgi jāizlasa citu HIV ārstēšanai nozīmēto zāļu, kuras Jums būs jālieto kombinētā terapijā ar Viramune, lietošanas instrukcija.

Īpaši svarīgi izstāstīt ārstam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis:

- asinszāli (*Hypericum perforatum*, zāles depresijas ārstēšanai)
- rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)
- rifabutīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)
- makrolīdus (piem., klaritromicīnu) (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai)
- flukonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- itrakonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- metadonu (zāles opiātu atkarības ārstēšanai)
- varfarīnu (zāles asins sarecēšanas mazināšanai)
- hormonālu kontracepciju, piemēram, pretapaugļošanās tabletes
- atazanavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- lopinavīru/ritonavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- fosamprenavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- efavirenzu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- etravirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- rilpivirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- zidovudīnu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- elvitegravīru/kobicistatu (citas zāles HIV ārstēšanai)

Jūsu ārsts rūpīgi kontrolēs Viramune un šo zāļu iedarbību, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi.

Ja Jums tiek veikta nieru dialīze, Jūsu ārsts var apsvērt Viramune devas pielāgošanu. Tas nepieciešams tādēļ, ka Viramune dialīzes rezultātā var tikt daļēji izvadīts no Jūsu asinīm.

#### **Viramune kopā ar uzturu un dzērienu**

Nav ierobežojumu Viramune lietošanai kopā ar uzturu un dzērienu.

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk* ir jāapspriež ar ārstu.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jums var būt nogurums Viramune lietošanas laikā. Esiet uzmanīgs, veicot tādas aktivitātes kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana. Ja jūtat nogurumu, Jums jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

#### **Viramune satur laktozi un nātriju**

Viramune tabletes satur laktozi (piena cukuru).

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Viramune tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot Viramune**

Lietot tikai Viramune Jums nav atļauts. Jums tas jālieto kopā ar vismaz divām citām antiretrovirālām zālēm. Ārsts Jums ieteiks vislabākās zāles.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## Devas:

Deva ir viena 200 mg tablete dienā pirmajās 14 ārstēšanas dienās („ievadterapijas” periodā). Pēc 14 dienām parastā deva ir viena 200 mg tablete 2 reizes dienā.

Ir ļoti svarīgi pirmajās 14 dienās („ievadterapijas” periodā) lietot tikai vienu Viramune tableti dienā. Ja Jums šajā periodā parādās jebkādi izsitumi, nepalīeliniet devu, bet konsultējieties ar savu ārstu.

Ir pierādīts, ka 14 dienu ilgais „ievadterapijas” periods samazina ādas izsitumu risku.

Tā kā Viramune vienmēr jālieto kopā ar citām HIV ārstēšanai paredzētām antiretrovirālām zālēm, Jums rūpīgi jāievēro norādījumi par citu savu zāļu lietošanu. Tie ir iekļauti šo zāļu lietošanas instrukcijās.

Viramune ir pieejams arī šķidrās, iekšķīgi lietojamas suspensijas formā. Tā ir īpaši piemērota, ja:

- Jums ir grūti norīt tabletes;
- ja esat bērns ar ķermeņa masu, kas mazāka par 50 kg;
- ja esat bērns ar ķermeņa virsmas laukumu, kas mazāks par 1,25 kvadrātmetriem (Jūsu ķermeņa virsmas laukumu noteiks Jūsu ārsts).

Jums jāturpina lietot Viramune, cik vien ilgi Jūsu ārsts tās nozīmējis.

Kā izskaidrots „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*” iepriekš, ārsts kontrolēs Jūsu aknu testus un blakusparādību, piemēram, izsitumu parādīšanos. Atkarībā no pārbaudes rezultāta Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Viramune. Vēlāk Jūsu ārsts var lemt, vai atsākt ārstēšanu ar zemākām devām.

Viramune tabletes jālieto tikai iekšķīgi. Nesakošļājiet tabletes. Jūs drīkstat ieņemt Viramune kopā ar uzturu vai bez tā.

### **Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts**

Nelietojiet lielāku par šajā lietošanas instrukcijā aprakstīto Viramune devu. Līdz šim ir maz informācijas par Viramune pārdozēšanas ietekmi. Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Viramune**

Centieties neaizmirst devu. Ja par aizmirsto devu atceraties 8 stundu laikā no paredzētā lietošanas laika, lietojiet aizmirsto devu, cik ātri vien iespējams. Ja tas notiek vairāk kā 8 stundas pēc paredzētā devas lietošanas laika, lietojiet tikai nākošo devu parastajā laikā.

### **Ja pārtraucat lietot Viramune**

Visu devu lietošana pareizajā laikā:

- ievērojami palielina Jūsu antiretrovirālo zāļu kombinācijas efektivitāti;
- samazina iespēju, ka Jūsu HIV infekcija kļūs rezistenta pret Jūsu antiretrovirālām zālēm.

Ja vien Jūsu ārsts nav ieteicis lietošanu pārtraukt, ir svarīgi turpināt Viramune lietot pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jūs pārtraucat lietot Viramune ilgāk par 7 dienām, Jūsu ārsts ieteiks atsākt ārstēšanu, ievērojot 14 dienu „ievadterapijas” periodu (kā aprakstīts iepriekš), pēc tam turpināt, lietojot devu 2 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Kā minēts „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, vissvarīgākā Viramune blakusparādība ir smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un nopietni aknu bojājumi. Parasti šīs reakcijas novēro pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās ar Viramune. Tādēļ šī svarīgā perioda laikā ārstam rūpīgi jāveic pacienta novērošana.**

Vienmēr, kad novērojat jebkādus izsitumu simptomus, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Parasti, ja parādās izsitumi, tie ir viegli vai mēreni. Taču, dažiem pacientiem izsitumi, kuri parādās kā pūslīši uz ādas, var būt smagi vai dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze), ziņots arī par nāvējošiem gadījumiem. Lielākajā daļā gadījumu smagi izsitumi un viegli/mēreni izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā.

Ja parādās izsitumi un arī slikta dūša, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jākonsultējas ar ārstu.

Var parādīties paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas. Šādas reakcijas var izpausties kā anafilakse (smaga alerģijas forma) ar tādiem simptomiem kā, piemēram:

- izsitumi
- sejas tūska
- apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas)
- anafilaktisks šoks

Iespējamas arī paaugstinātas jutības reakcijas kopā ar tādām blakusparādībām kā, piemēram:

- drudzis
- bullozi izsitumi
- čūlas mutes gļotādā
- acu iekaisums
- sejas tūska
- vispārēja tūska
- elpas trūkums
- muskuļu vai locītavu sāpes
- leikocītu skaita samazināšanās (granulocitopēnija)
- vispārēja saslimšanas sajūta vai
- nopietnas problēmas ar aknām vai nierēm (aknu vai nieru mazspēja).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāda cita ar paaugstinātas jutības (alerģijas) reakcijām saistīta blakusparādība, nekavējoties informējiet savu ārstu. Šādas reakcijas var būt bīstamas dzīvībai.

Ir ziņots, ka, lietojot Viramune, konstatētas aknu funkcijas izmaiņas. Tās ietver dažus aknu iekaisuma (hepatīta) gadījumus, kas var būt pēkšņi un smagi (akūts hepatīts) un aknu mazspēju, kuri var būt nāvējoši.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no klīniskajiem simptomiem, kas liecina par aknu bojājumiem:

- ēstgribas zudums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā.

Zemāk norādītās blakusparādības tika novērotas pacientiem, kuri lietoja Viramune:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 pacientiem):

- izsitumi

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem):

- leukocītu skaita samazināšanās (granulocitopēniju)
- alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības reakcijas)
- galvassāpes
- nelabums (slikta dūša)
- vemšana
- sāpes vēderā
- caureja
- aknu iekaisums (hepatīts)
- noguruma sajūta (nespēks)
- drudzis
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti

Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas, kas izpaužas kā izsitumi, sejas tūska, apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas) vai anafilaktisks šoks
- eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija)
- dzeltena āda (dzelte)
- smagi un dzīvībai bīstami ādas izsitumi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermāla nekrolīze)
- nātrene
- šķidrums zemādā (angioedēma)
- locītavu sāpes (artralgija)
- muskuļu sāpes (mialģija)
- samazināts fosfātu līmenis asinīs
- paaugstināts asinsspiediens

Reti (var skart līdz 1 no 1000 pacientiem):

- pēkšņs un smags aknu iekaisums (zibensveida hepatīts)
- zāļu izraisīta reakcija ar sistēmiskiem simptomiem (zāļu radīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)

Ja Viramune tiek lietots kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, novērotas arī šādas blakusparādības:

- samazināts eritrocītu vai trombocītu skaits
- aizkuņģa dziedzera iekaisums
- ādas sajūtu samazināšanās vai novirzes

Šīs parādības parasti ir saistītas ar citu antiretrovirālu līdzekļu lietošanu, un tās varētu sagaidīt, ja Viramune lieto kombinācijā ar citiem līdzekļiem; taču maz ticams, ka tās izraisa Viramune.

### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Bērniem biežāk novēro leukocītu skaita samazināšanos (granulocitopēniju). Sarkano asins šūnu samazināšanās, ko varētu saistīt ar nevirapīna lietošanu, arī ir biežāk novērota bērniem. Tāpat kā izsitumu parādīšanās gadījumā, lūdzu, ziņojiet ārstam par jebkuru blakusparādību.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Viramune

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Viramune satur

- Aktīvā viela ir nevirapīns. Katra tablete satur 200 mg nevirapīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - mikrokristāliskā celuloze,
  - laktoze (monohidrāta veidā),
  - povidons K25,
  - nātrijs cietes glikolāts,
  - koloidāls silīcija dioksīds un
  - magnija stearāts.

### Viramune ārējais izskats un iepakojums

Baltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes. Vienā pusē marķējuma kods „54 193” ar vienu dalījuma līniju, atdalot „54” un „193”. Otrā pusē ir uzņēmuma logo. Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai.

Viramune tabletes pieejamas blisteros, kartona kārbā 14, 60 vai 120 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Viramune ir pieejams arī kā suspensija iekšķīgai lietošanai.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

vai

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Viramune 50 mg/5 ml suspensija iekšķīgai lietošanai *nevirapinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas
3. Kā lietot Viramune
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viramune
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto**

Viramune pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antiretrovirālām zālēm un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai.

Jūsu zāļu aktīvo vielu sauc par nevirapīnu. Nevirapīns pieder HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupai, ko sauc par nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Reversā transkriptāze ir enzīms, kas HIV nepieciešams, lai vairotos. Nevirapīns pārtrauc reversās transkriptāzes darbību. Pārtraucot reversās transkriptāzes darbību, Viramune palīdz kontrolēt HIV-1 infekciju.

Viramune lieto, lai ārstētu HIV-1 inficētus pieaugušos, pusaudžus un visa vecuma bērnus. Viramune Jums jālieto kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ārsts ieteiks Jums vispiemērotākās zāles.

**Ja ārsts Viramune nozīmējis Jūsu bērnam, lūdzam ievērot, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija attiecas uz Jūsu bērnu (šādā gadījumā „Jūs” jālasa kā „Jūsu bērns”).**

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas**

**Nelietojiet Viramune šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret nevirapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs agrāk esat lietojis Viramune un ārstēšanās bijusi jāpārtrauc tādēļ, ka Jums bijuši:
  - smagi ādas izsitumi
  - ādas izsitumi kopā ar citiem simptomiem, piemēram:
    - drudzi
    - buloziem izsitumiem
    - čūlām mutes dobumā
    - acu iekaisumu
    - sejas tūsku
    - vispārēju tūsku
    - elpas trūkumu
    - muskuļu vai locītavu sāpēm
    - sliktu vispārēju pašsajūtu
    - sāpēm vēderā

- paaugstinātas jutības (alerģiskām) reakcijām
- aknu iekaisumu (hepatītu)
- ja Jums ir smaga aknu slimība
- ja Jūs agrāk esat pārtraucis ārstēšanos ar Viramune savu aknu darbības izmaiņu dēļ
- ja Jūs lietojat asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošas augu izcelsmes zāles. Šis augu preparāts var pārtraukt pareizu Viramune iedarbību.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms Viramune lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

**Pirmās 18 Viramune terapijas nedēļas ir svarīgs periods, kad Jums un Jūsu ārstam nepieciešama stingra kontrole, lai konstatētu aknu vai ādas reakcijas. Tās var kļūt smagas vai pat bīstamas dzīvībai. Vislielākais šādu reakciju risks Jums ir pirmo 6 terapijas nedēļu laikā.**

**Ja Jums parādās smagi izsitumi vai paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiskas reakcijas izsitumu veidā), kam pievienojas citas blakusparādības, tādas kā**

- drudzis,
- bullozi izsitumi,
- čūlas mutes gļotādā,
- acu iekaisums,
- sejas tūska,
- vispārēja tūska,
- elpas trūkums,
- muskuļu un locītavu sāpes,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- vai sāpes vēderā

**JUMS JĀPĀRTRAUC VIRAMUNE LIETOŠANA UN NEKAVĒJOTIES JĀMEKLĒ ārsta palīdzību, jo šādas reakcijas var apdraudēt dzīvību vai būt nāvējošas.**

**Ja Jums parādās jebkādi izsitumi, lūdzu nekavējoties informējiet savu ārstu, lai viņš varētu Jums ieteikt vai nepieciešams pārtraukt Viramune lietošanu.**

**Ja Jums parādās aknu bojājuma pazīmes, tādas kā**

- apetītes trūkums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā

**Jums jāpārtrauc Viramune lietošana un nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.**

**Ja Jums Viramune lietošanas laikā parādās smagas aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijas, NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NETURPINIET VIRAMUNE lietošanu bez ārsta konsultācijas.**

**Jums jālieto ārsta nozīmētā Viramune deva. Tas ir sevišķi svarīgi pirmajās 14 ārstēšanas dienās (sīkāku informāciju skatīt „Kā lietot Viramune”).**

Šādi pacienti pieder paaugstinātai aknu bojājumu riska grupai:

- sievietes,
- inficētie ar B un C hepatītu,
- izmainīti aknu funkcionālie testi,
- iepriekš neārstēti pacienti ar lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapiju uzsākot (sievietēm virs 250 šūnas/mm<sup>3</sup>, vīriešiem virs 400 šūnas/mm<sup>3</sup>),
- iepriekš ārstēti pacienti ar nosakāmu HIV-1 plazmas vīrusu koncentrāciju un lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapijas sākumā (sievietēm vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, vīriešiem vairāk nekā 400 šūnu/mm<sup>3</sup>).

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju (AIDS izsaukta saslimšana), drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un

simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētu antiretrovirālu terapiju, var novērot organisma tauku izmaiņas. Ja novērojat ķermeņa tauku izmaiņas, griezieties pie sava ārsta (skatīt 4. punktu „*Iespējamās blakusparādības*”).

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās antiretrovirālās terapijas līdzekļus, var attīstīties slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaulu asins apgādes zudums). Kombinētās antiretrovirālās terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas vājums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs vienlaikus lietojat nevirapīnu un zidovudīnu, lūdzu, informējiet savu ārstu, jo viņam varētu būt jāpārbauda Jūsu leukocīti.

Pat ja bijāt pakļauts HIV infekcijai, nelietojiet Viramune, kamēr Jums nav uzstādīta HIV diagnoze un ārsts nav ieteicis tās lietot.

Prednizolonu nedrīkst lietot Viramune izraisītu izsitumu ārstēšanai.

Ja Viramune lietošanas laikā Jūs lietojat orālus kontracepcijas līdzekļus (kā piem. pretapaugļošanās tabletes) vai citas hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, Jums papildus jālieto barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus), lai aizsargātos no grūtniecības un tālākas HIV pārņemšanas. Ja lietojat postmenopauzes hormonālos līdzekļus, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs lietojat vai Jums ir izrakstīts rifampicīns tuberkulozes ārstēšanai, lūdzu, informējiet ārstu, pirms šo zāļu lietošanas vienlaikus ar Viramune.

### **Bērni un pusaudži**

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai var nozīmēt bērniem jebkurā vecumā. Vienmēr precīzi sekojiet Jūsu bērna ārsta norādījumiem.

Bez tam Viramune ir pieejams arī tabletēs, Viramune tabletes var lietot:

- bērni no 16 gadu vecuma;
- bērni līdz 16 gadu vecumam, kuru:
  - ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk vai
  - kuru ķermeņa virsmas laukums ir virs 1,25 kvadrātmetriem.

### **Citas zāles un Viramune**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāinformē savs ārsts par visām citām zālēm, kuras Jūs lietojāt pirms Viramune. Jūsu ārstam var būt jākontrolē, vai jūsu zāles joprojām iedarbojas un vai ir nepieciešama devu pielāgošana. Jums rūpīgi jāizlasa visu citu HIV ārstēšanai nozīmēto zāļu, kuras Jums būs jālieto kombinētā terapijā ar Viramune, lietošanas instrukciju.

Īpaši svarīgi izstāstīt ārstam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis:

- asinszāli (*Hypericum perforatum*, zāles depresijas ārstēšanai)
- rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)

- rifabutīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)
- makrolīdus (piem., klaritromicīnu) (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai)
- flukonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- itrakonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- metadonu (zāles opiātu atkarības ārstēšanai)
- varfarīnu (zāles asins sarecēšanas mazināšanai)
- hormonālu kontracepciju, piemēram, pretapaugļošanās tabletes
- atazanavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- lopinavīru/ritonavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- fosamprenavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- efavirenu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- etravirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- rilpivirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- zidovudīnu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- elvitegravīru/kobicistatu (citas zāles HIV ārstēšanai)

Jūsu ārsts rūpīgi kontrolēs Viramune un šo zāļu iedarbību, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi.

Ja Jums tiek veikta nieru dialīze, Jūsu ārsts var apsvērt Viramune devas pielāgošanu. Tas nepieciešams tādēļ, ka Viramune dialīzes rezultātā var tikt daļēji izvadīts no Jūsu organisma.

### **Viramune kopā ar uzturu un dzērienu**

Nav ierobežojumu Viramune lietošanai kopā ar uzturu un dzērienu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk* ir *jāapspiež* ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jums var būt nogurums Viramune lietošanas laikā. Esiet uzmanīgs, veicot tādas aktivitātes kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana. Ja jūtat nogurumu, Jums jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

### **Viramune satur saharozi, sorbītu, metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu un nātriju**

Katrs ml Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 150 mg saharozes. Tas jāņem vērā cukura diabēta slimniekiem. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Var kaitēt zobiem.

Katrs ml Viramune suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 162 mg sorbīta. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu. Šīs sastāvdaļas laika gaitā var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tilpuma vienībā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### 3. Kā lietot Viramune

Lietot tikai Viramune Jums nav atļauts. Jums tas jālieto kopā ar vismaz divām citām antiretrovirālām zālēm. Ārsts Jums ieteiks vislabākās zāles.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā deva visiem pieaugušajiem ir vienāda (20 ml).

Jūsu bērnam devu aprēķinās ārsts. Aprēķinā tiks iekļauts Jūsu bērna vecums un svars vai ķermeņa virsmas laukums. Pārliecinieties, ka bērna ārsts skaidri informē Jūs par Jūsu bērnam nepieciešamo devu.

#### Pieaugušiem

Nevirapīna deva pieaugušajiem ir 20 ml (200 mg) suspensijas vienreiz dienā pirmajās 14 ārstēšanas dienās ("ievadterapijas" perioda laikā). Pēc 14 dienām parastā deva ir 20 ml (200 mg) 2 reizes dienā.

Ir ļoti svarīgi pirmajās 14 dienās („ievadterapijas” periodā) lietot tikai 20 ml Viramune dienā. Ja Jums šajā periodā parādās jebkādi izsitumi, nepalieliniet devu, bet konsultējieties ar savu ārstu.

Viramune ir pieejams arī 200 mg tablešu veidā, kas domātas pieaugušiem pacientiem (no 16 gadu vecuma).

#### Bērniem

Pirmajās 14 terapijas dienās („ievadterapijas” periodā) visiem bērniem deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas vai 150 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma vienreiz dienā. Pēc tam Jūsu bērnam būs jāpiemēro divreiz dienā lietojama deva un Jūsu ārsts izvēlēsies pareizo devu pamatojoties uz bērna svaru vai ķermeņa virsmas laukumu.

Ir ļoti svarīgi, ka pirmajās 14 dienās („ievadterapijas” periodā) Jūsu bērns Viramune lieto tikai vienu reizi dienā. Ja Jūsu bērnam šajā periodā parādās jebkādi izsitumi, nepalieliniet devu, bet konsultējieties ar savu ārstu.

Viramune pieejams arī 200 mg tablešu veidā vecākiem bērniem, īpaši pusaudžiem, ar svaru virs 50 kg vai ķermeņa virsmas lielumu virs 1,25 m<sup>2</sup>. Jūsu bērna ārsts informēs Jūs par precīzi pareizu devu Jūsu bērnam. Jūsu bērna ārsts nepārtraukti kontrolēs bērna svaru vai ķermeņa virsmas laukumu pareizas devas nodrošināšanai.

Ja Jūs māc šaubas, droši vaicājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai pirms lietošanas viegli jāsakrata. Precīzai devas nomērīšanai jāizmanto mēršlirce.

Ja esat pieaudzis cilvēks un izvēlaties citu mērierīci, kā, piemēram, mērglāzi vai tējkaroti, lūdzu, pārliecinieties, ka visa nepieciešamā deva ir iedzerta, jo daļa Viramune var palikt mērglāzē vai uz karotes. Lai to izpildītu, rūpīgi izskalojiet ierīci ar ūdeni un izdzeriet to.

Viramune suspensijai iekšķīgai lietošanai nav pievienota iekšķīgi lietojamās devas mēršlirce un mērglāze. Ja Jums nav šo mērierīču, lūdziet farmaceitam izsniegt mēršlirci vai mērglāzi.

Ir pierādīts, ka 14 dienu ilga „ievadterapijas” periods samazina ādas izsitumu risku.

Tā kā Viramune vienmēr jālieto kopā ar citām HIV ārstēšanai paredzētām antiretrovirālām zālēm, Jums rūpīgi jāievēro norādījumi par citu zāļu lietošanu. Tie ir iekļauti šo zāļu lietošanas instrukcijās.

Jums jāturpina lietot Viramune tik ilgi, cik vien norādījis Jūsu ārsts.

Kā izskaidrots „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”, Jūsu ārsts kontrolēs Jūsu aknu testus un iespējamo blakusparādību (piemēram, izsitumu) parādīšanos. Atkarībā no pārbaudes rezultāta Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Viramune. Vēlāk Jūsu ārsts var izlemt atsākt ārstēšanu ar zemākām devām.

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai ir šķidra suspensija un tā jālieto tikai iekšķīgi. Uzmanīgi sakratiet pudeli pirms lietošanas.

#### **Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts**

Nelietojiet lielāku par šajā lietošanas instrukcijā aprakstīto Viramune devu. Līdz šim ir maz informācijas par Viramune pārdozēšanas ietekmi. Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar savu ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Viramune**

Centieties neaizmirst devu. Ja par aizmirsto devu atceraties 8 stundu laikā no paredzētā lietošanas laika, lietojiet aizmirsto devu, cik ātri vien iespējams. Ja tas notiek vairāk kā 8 stundas pēc paredzētā devas lietošanas laika, lietojiet tikai nākošo devu parastajā laikā.

#### **Ja pārtraucat lietot Viramune**

Visu devu lietošana pareizajā laikā:

- ievērojami palielina Jūsu antiretrovirālo zāļu kombinācijas efektivitāti;
- samazina iespēju, ka Jūsu HIV infekcija kļūs rezidenta pret Jūsu antiretrovirālām zālēm.

Ja vien Jūsu ārsts nav ieteicis lietošanu pārtraukt, ir svarīgi turpināt Viramune lietot pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jūs pārtraucat lietot Viramune ilgāk par 7 dienām, Jūsu ārsts ieteiks atsākt ārstēšanu, ievērojot 14 dienu „ievadterapijas” periodu” (kā aprakstīts iepriekš), pēc tam atgriezties pie devas 2 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Kā minēts „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”, vissvarīgākā Viramune blakusparādība ir smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un nopietni aknu bojājumi. Parasti šīs reakcijas novēro pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās ar Viramune. Tādēļ šī svarīgā perioda laikā ārstam rūpīgi jāveic pacienta novērošana.**

Vienmēr, kad novērojat jebkādus izsitumu simptomus, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Parasti, ja parādās izsitumi, tie ir viegli vai mēreni. Taču, dažiem pacientiem izsitumi, kuri parādās kā pūslīši uz ādas, var būt smagi vai dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze), ziņots arī par nāvējošiem gadījumiem. Lielākajā daļā gadījumu smagi izsitumi un viegli/mēreni izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā.

Ja parādās izsitumi un arī slikta dūša, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jākonsultējas ar ārstu. Lūdzu, pievērsiet īpašu uzmanību visiem Jūsu bērna izsitumiem. Kaut gan tie var izlikties parasti

(piemēram, autiņu radīti izsitumi), patiesībā tie var būt Viramune izraisīti. Ja ir šaubas, jautāriet bērna ārstam.

Var parādīties paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas. Šādas reakcijas var izpausties kā anafilakse (smaga alerģijas forma) ar tādiem simptomiem kā, piemēram:

- izsitumi
- sejas tūska
- apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas)
- anafilaktisks šoks

Iespējamās arī paaugstinātas jutības reakcijas kopā ar tādām blakusparādībām kā, piemēram:

- drudzis,
- bullozi izsitumi
- čūlas mutes gļotādā
- acu iekaisums
- sejas tūska
- vispārēja tūska
- elpas trūkums
- muskuļu vai locītavu sāpes
- leukocītu skaita samazināšanās (granulocitopēnija)
- vispārēja saslimšanas sajūta vai
- nopietnas problēmas ar aknām vai nierēm (aknu vai nieru mazspēja).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāda cita ar paaugstinātas jutības (alerģijas) reakcijām saistīta blakusparādība, nekavējoties informējiet savu ārstu. Šādas reakcijas var būt bīstamas dzīvībai.

Ir ziņots, ka, lietojot Viramune, konstatētas aknu funkcijas patoloģijas, ieskaitot dažus aknu iekaisuma (hepatīta) gadījumus, kuri var būt pēkšņi un smagi (akūts hepatīts) un aknu mazspēju, kuri var būt nāvējoši.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no klīniskajiem simptomiem, kas liecina par aknu bojājumiem:

- ēstgribas zudums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā.

Zemāk norādītās blakusparādības tika novērotas pacientiem, kuri lietoja Viramune:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 pacientiem):

- izsitumi

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem):

- leukocītu skaita samazināšanās (granulocitopēnija)
- alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības reakcijas)
- galvassāpes
- nelabums (slikta dūša)
- vemšana
- sāpes vēderā
- caureja
- aknu iekaisums (hepatīts)
- nogurums
- drudzis
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti

#### Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas, kas izpaužas kā izsitumi, sejas tūska, apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas) vai anafilaktisks šoks
- eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija)
- dzeltena āda (dzelte)
- smagi un dzīvībai bīstami ādas izsitumi (Stīvensa Džonsona sindroms/toksiska epidermāla nekrolīze)
- nātrene
- šķidrums zemādā (angioedēma)
- locītavu sāpes (artralgija)
- muskuļu sāpes (mialģija)
- samazināts fosfātu līmenis asinīs
- paaugstināts asinsspiediens

#### Reti (var skart līdz 1 no 1000 pacientiem):

- pēkšņs un smags aknu iekaisums (zibensveida hepatīts)
- zāļu radīta reakcija ar sistēmiskiem simptomiem (zāļu radīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)

Ja Viramune tiek lietots kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, novērotas šādas blakusparādības:

- samazināts eritrocītu vai trombocītu skaits
- aizkuņģa dziedzera iekaisums
- ādas sajūtu samazināšanās vai novirzes.

Šīs parādības parasti ir saistītas ar citu antiretrovirālu līdzekļu lietošanu, un tās varētu sagaidīt, ja Viramune lieto kombinācijā ar citiem līdzekļiem; taču maz ticams, ka tās izraisa Viramune.

#### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Bērniem biežāk novēro balto asins šūnu skaita samazināšanos (granulocitopēniju). Sarkano asins šūnu samazināšanās, ko varētu saistīt ar Viramune lietošanu, arī ir biežāk novērota bērniem. Tāpat kā izsitumu parādīšanās gadījumā, lūdzu, ziņojiet ārstam par jebkuru blakusparādību.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Viramune**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Viramune jāizlieto 6 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Viramune satur**

- Aktīvā viela ir nevirapīns. 5 ml satur 50 mg nevirapīna (hemihidrāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:
  - karbomērs,
  - metilparahidroksibenzoāts,
  - propilparahidroksibenzoāts,
  - sorbīts,
  - saharoze,
  - polisorbāts 80,
  - nātrija hidroksīds un
  - ūdens.

### **Viramune ārējais izskats un iepakojums**

Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai ir balta vai gandrīz balta homogēna suspensija. Viramune suspensija iekšķīgai lietošanai pieejama plastikāta pudelēs pa 240 ml.

Viramune ir pieejams arī 200 mg tabletēs, kas paredzētas vecākiem bērniem un pieaugušiem.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes *nevirapinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas
3. Kā lietot Viramune
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viramune
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Viramune un kādam nolūkam tās lieto

Viramune pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antiretrovirālām zālēm un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai.

Jūsu zāļu aktīvo vielu sauc par nevirapīnu. Nevirapīns pieder HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupai, ko sauc par nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Reversā transkriptāze ir enzīms, kas HIV nepieciešams, lai vairotos. Nevirapīns pārtrauc reversās transkriptāzes darbību. Pārtraucot reversās transkriptāzes darbību, Viramune palīdz kontrolēt HIV-1 infekciju.

Viramune lieto, lai ārstētu HIV-1 inficētus pieaugušos, pusaudžus un bērnus no trīs gadu vecuma, kuri var norīt tabletes. Viramune Jums jālieto kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ārsts ieteiks Jums vispiemērotākās zāles.

Viramune ilgstošās darbības tabletes jāuzsāk lietot tikai pēc 2-nedēļu cita tipa Viramune (tūlītējas darbības tablešu vai suspensijas) lietošanas, un tikai pēc tam var pāriet uz Viramune ilgstošās darbības formu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Viramune lietošanas

**Nelietojiet Viramune šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret nevirapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs agrāk esat lietojis Viramune un ārstēšanās bijusi jāpārtrauc tādēļ, ka Jums bijuši:
  - smagi ādas izsitumi
  - ādas izsitumi kopā ar citiem simptomiem, piemēram:
    - drudzi
    - buloziem izsitumiem
    - čūlām mutes dobumā
    - acu iekaisumu
    - sejas tūsku
    - vispārēju tūsku
    - elpas trūkumu
    - muskuļu vai locītavu sāpēm
    - sliktu vispārēju pašsajūtu

- sāpēm vēderā
- paaugstinātas jutības (alerģiskām) reakcijām
- aknu iekaisumu (hepatītu)
- ja Jums ir smaga aknu slimība
- ja Jūs agrāk esat pārtraucis ārstēšanos ar Viramune aknu darbības izmaiņu dēļ
- ja Jūs lietojat asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošas augu izcelsmes zāles. Šis augu preparāts var pārtraukt pareizu Viramune iedarbību.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms Viramune lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

**Pirmās 18 Viramune terapijas nedēļas ir svarīgs periods, kad Jums un Jūsu ārstam jāveic stingra kontrole, lai konstatētu aknu vai ādas reakcijas. Tās var kļūt smagas vai pat bīstamas dzīvībai. Vislielākais šādu reakciju risks Jums ir pirmo 6 terapijas nedēļu laikā.**

**Ja Jums parādās smagi izsitumi vai paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiskas reakcijas) izsitumu veidā, kam pievienojas citas blakusparādības, tādas kā**

- drudzis,
- bullozi izsitumi,
- čūlas mutes gļotādā,
- acu iekaisums,
- sejas tūska,
- vispārēja tūska,
- elpas trūkums,
- muskuļu un locītavu sāpes,
- vispārēja slikta pašsajūta
- vai sāpes vēderā

**JUMS JĀPĀRTRAUČ VIRAMUNE LIETOŠANA UN NEKAVĒJOTIES JĀMEKLĒ ārsta palīdzība, jo šādas reakcijas var apdraudēt dzīvību vai būt nāvējošas.**

**Ja Jums parādās jebkādi izsitumi, lūdzu nekavējoties informējiet savu ārstu, lai viņš varētu Jums ieteikt vai nepieciešams pārtraukt Viramune lietošanu.**

**Ja Jums parādās aknu bojājuma pazīmes, tādas kā**

- apetītes trūkums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā

**Jums jāpārtrauc Viramune lietošana un nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.**

**Ja Jums Viramune lietošanas laikā parādās smagas aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijas, NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NETURPINIET VIRAMUNE lietošanu bez ārsta konsultācijas.**

**Jums jālieto ārsta nozīmētā Viramune deva. Tas ir sevišķi svarīgi pirmajās 14 ārstēšanas dienās (sīkāku informāciju skatīt „Kā lietot Viramune”).**

Šādi pacienti pieder paaugstinātai aknu bojājumu riska grupai:

- sievietes,
- inficētie ar B un C hepatītu,
- izmainīti aknu funkcionālie testi,
- iepriekš neārstēti pacienti ar lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapiju uzsākot (sievietēm virs 250 šūnas/mm<sup>3</sup>, vīriešiem virs 400 šūnas/mm<sup>3</sup>),
- iepriekš ārstēti pacienti ar nosakāmu HIV-1 plazmas vīrusu koncentrāciju un lielāku CD4 šūnu skaitu Viramune terapijas sākumā (sievietēm vairāk nekā 250 šūnu/mm<sup>3</sup>, vīriešiem vairāk nekā 400 šūnu/mm<sup>3</sup>).

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju (AIDS izsaukta saslimšana), drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret

HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētu antiretrovirālu terapiju, var novērot organisma tauku izmaiņas. Ja novērojat ķermeņa tauku izmaiņas, griezieties pie ārsta (skatīt 4. punktu „*Iespējamās blakusparādības*”).

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās antiretrovirālās terapijas līdzekļus, var attīstīties slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaulu asins apgādes zudums). Kombinētās antiretrovirālās terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas vājums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs vienlaikus lietojat nevirapīnu un zidovudīnu, lūdzu, informējiet savu ārstu, jo viņam varētu būt jāpārbauda Jūsu leikocīti.

Pat ja bijāt pakļauts HIV infekcijai, nelietojiet Viramune, kamēr Jums nav uzstādīta HIV diagnoze un ārsts nav ieteicis tās lietot.

Prednizolonu nedrīkst lietot Viramune izraisītu izsitumu ārstēšanai.

Ja Viramune lietošanas laikā Jūs lietojat orālus kontracepcijas līdzekļus (kā piem. pretapaugļošanās tabletes) vai citas hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, Jums papildus jālieto barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus), lai izsargātos no grūtniecības un tālākas HIV pārnesības. Ja lietojat postmenopauzes hormonālos līdzekļus, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs lietojat vai Jums ir izrakstīts rifampicīns tuberkulozes ārstēšanai, lūdzu, informējiet ārstu, pirms šo zāļu lietošanas vienlaikus ar Viramune.

Viramune ilgstošās darbības tabletes vai tablešu daļas pa laikam var tikt izvadītas un būt redzamas izkārnījumos (fēcēs). Tās var izskatīties kā veselas tabletes, bet nav domājams, ka tas ietekmē nevirapīna efektivitāti.

### **Bērni un pusaudži**

Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes var lietot arī bērni šādos gadījumos:

- vecums  $\geq$  8 gadi un ķermeņa masa 43,8 kg vai vairāk;
- vecums no 3 līdz 8 gadiem un ķermeņa masa 25 kg vai vairāk;
- ķermeņa virsmas laukums 1,17 kvadrātmetri vai lielāks.

Lietošanai mazākiem bērniem no dzimšanas brīža ir pieejama šķidra, iekšķīgi lietojama suspensija.

### **Citas zāles un Viramune**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāinformē savs ārsts par visām citām zālēm, kuras lietojat pirms Viramune tablešu lietošanas; ārsts izvērtēs, vai tām jau ir vēlamā iedarbība un vai ir nepieciešama devu pielāgošana. Jums rūpīgi jāizlasa citu HIV ārstēšanai nozīmēto zāļu, kuras Jums būs jālieto kombinētā terapijā ar Viramune, lietošanas instrukcija.

Īpaši svarīgi izstāstīt ārstam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis:

- asinszāli (*Hypericum perforatum*, zāles depresijas ārstēšanai)
- rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)
- rifabutīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai)
- makrolīdus (piem., klaritromicīnu) (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai)
- flukonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- itrakonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai)
- metadonu (zāles opiātu atkarības ārstēšanai)
- varfarīnu (zāles asins sarecēšanas mazināšanai)
- hormonālu kontracepciju, piemēram, pretapaugļošanās tabletes
- atazanavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- lopinavīru/ritonavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- fosamprenavīru (citas zāles HIV ārstēšanai)
- efavirenu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- etravirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- rilpivirīnu (citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai)
- zidovudīnu (citas zāles HIV ārstēšanai)
- elvitegravīru/kobicistatu (citas zāles HIV ārstēšanai)

Jūsu ārsts rūpīgi kontrolēs Viramune un šo zāļu iedarbību, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi.

#### **Viramune kopā ar uzturu un dzērienu**

Nav ierobežojumu Viramune lietošanai kopā ar uzturu un dzērienu.

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk* ir *jāapspiež* ar ārstu.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Viramune lietošanas laikā iespējams nogurums. Ievērojiet piesardzību, veicot tādas darbības kā transportlīdzekļa vadīšana, mehānismu vai iekārtu apkalpošana. Ja jūtat nogurumu, izvairieties no iespējami bīstamām darbībām, piemēram, transportlīdzekļa vadīšanas vai kādu iekārtu vai mehānismu apkalpošanas.

#### **Viramune satur laktozi**

Viramune ilgstošās darbības tabletes satur laktozi (piena cukuru).

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Viramune**

Lietot tikai Viramune Jums nav atļauts. Jums tas jālieto kopā ar vismaz divām citām antiretrovirālām zālēm. Ārsts Jums ieteiks vislabākās zāles.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## Devas

Pieaugušajiem:

Deva ir viena 200 mg Viramune tablete dienā pirmās 14 terapijas dienas („ievadperiods”). Šim ievadperiodam ir pieejams atsevišķs terapijas uzsākšanas iepakojums ar Viramune 200 mg tabletēm. Pēc 14 dienām parastā deva ir viena 400 mg ilgstošās darbības tablete vienreiz dienā.

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu Viramune tableti tikai vienreiz dienā pirmās 14 dienas ("ievadperiods"). Ja Jums šajā laikā rodas izsitumi, nesāciet Viramune ilgstošās darbības tablešu lietošanu, bet konsultējieties ar ārstu.

Ir pierādīts, ka 14 dienu ilgais „ievadterapijas” periods samazina ādas izsitumu risku.

Pacienti, kuri jau lieto tūlītējas darbības tabletes vai suspensiju iekšķīgai lietošanai, var sākt ilgstošas darbības tablešu lietošanu bez „ievadperioda”.

Tā kā Viramune vienmēr jālieto kopā ar citām HIV ārstēšanai paredzētām antiretrovirālām zālēm, Jums rūpīgi jāievēro norādījumi par citu savu zāļu lietošanu. Tie ir iekļauti šo zāļu lietošanas instrukcijās.

Viramune ir pieejams arī kā suspensija iekšķīgai lietošanai (visām vecuma, ķermeņa svara un ķermeņa virsmas laukuma grupām).

Jums jāturpina lietot Viramune, cik vien ilgi Jūsu ārsts tās nozīmējis.

Kā izskaidrots „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*” iepriekš, ārsts kontrolēs Jūsu aknu testus un blakusparādību, piemēram, izsitumu parādīšanos. Atkarībā no pārbaudes rezultāta Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Viramune. Vēlāk Jūsu ārsts var lemt, vai atsākt ārstēšanu ar zemākām devām.

Ja Jums ir jebkādas pakāpes nieru vai aknu disfunkcija, lietojiet tikai Viramune 200 mg tabletes vai Viramune 50 mg/5 ml suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Viramune ilgstošās darbības tabletes jālieto tikai iekšķīgi. Nesakošļājiet ilgstošās darbības tabletes. Jūs drīkstat ieņemt Viramune kopā ar uzturu vai bez tā.

### **Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts**

Nelietojiet lielāku par šajā lietošanas instrukcijā aprakstīto Viramune devu. Līdz šim ir maz informācijas par Viramune pārdozēšanas ietekmi. Ja esat lietojis Viramune vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Viramune**

Centieties neaizmirst devu. Ja par aizmirsto devu atceraties 12 stundu laikā no paredzētā lietošanas laika, lietojiet aizmirsto devu, cik drīz vien iespējams. Ja tas notiek vairāk nekā 12 stundas pēc paredzētā devas lietošanas laika, lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

### **Ja pārtraucat lietot Viramune**

Visu devu lietošana pareizajā laikā:

- ievērojami palielina Jūsu antiretrovirālo zāļu kombinācijas efektivitāti
- samazina iespēju, ka Jūsu HIV infekcija kļūs rezistentā pret Jūsu antiretrovirālām zālēm.

Ja vien Jūsu ārsts nav ieteicis lietošanu pārtraukt, ir svarīgi turpināt Viramune lietot pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jūs pārtraucat lietot Viramune ilgāk par 7 dienām, Jūsu ārsts ieteiks atsākt ārstēšanu, ievērojot 14 dienu „ievadterapijas” periodu ar Viramune tabletēm (kā aprakstīts iepriekš), pēc tam turpināt, lietojot Viramune ilgstošās darbības tabletes vienreiz dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Kā minēts „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, vissvarīgākā Viramune blakusparādība ir smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un nopietni aknu bojājumi. Parasti šīs reakcijas novēro pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās ar Viramune. Tādēļ šī svarīgā perioda laikā ārstam rūpīgi jāveic pacienta novērošana.**

Vienmēr, kad novērojat jebkādus izsitumu simptomus, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Parasti, ja parādās izsitumi, tie ir viegli vai mēreni. Taču, dažiem pacientiem izsitumi, kuri parādās kā pūslīši uz ādas, var būt smagi vai dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze), ziņots arī par nāvējošiem gadījumiem. Lielākajā daļā gadījumu smagi izsitumi un viegli/mēreni izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā.

Ja parādās izsitumi un arī slikta dūša, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jākonsultējas ar ārstu.

Var parādīties paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas. Šādas reakcijas var izpausties kā anafilakse (smaga alerģijas forma) ar tādiem simptomiem kā, piemēram:

- izsitumi
- sejas tūska
- apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas)
- anafilaktisks šoks

Iespējamās arī paaugstinātas jutības reakcijas kopā ar tādām blakusparādībām kā, piemēram:

- drudzis
- bullozi izsitumi
- čūlas mutes gļotādā
- acu iekaisums
- sejas tūska
- vispārēja tūska
- elpas trūkums
- muskuļu vai locītavu sāpes
- leukocītu skaita samazināšanās (granulocitopēnija)
- vispārēja saslimšanas sajūta vai
- nopietnas problēmas ar aknām vai nierēm (aknu vai nieru mazspēja).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāda cita ar paaugstinātas jutības (alerģijas) reakcijām saistīta blakusparādība, nekavējoties informējiet savu ārstu. Šādas reakcijas var būt bīstamas dzīvībai.

Ir ziņots, ka, lietojot Viramune, konstatētas aknu funkcijas izmaiņas. Tās ietver dažus aknu iekaisuma (hepatīta) gadījumus, kas var būt pēkšņi un smagi (akūts hepatīts) un aknu mazspēju, kuri var būt nāvējoši.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no klīniskajiem simptomiem, kas liecina par aknu bojājumiem:

- ēstgribas zudums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),

- sāpes vēderā.

Zemāk norādītās blakusparādības tika novērotas pacientiem, kuri lietoja Viramune 200 mg tabletes 14 dienu ievadfāzes laikā:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem):

- izsitumi
- drudzis
- galvassāpes
- sāpes vēderā
- slikta dūša (nelabums)
- mīksti izkārnījumi (caureja)
- noguruma sajūta (nespēks)

Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība)
- alerģiska reakcija, kas raksturīga ar izsitumiem, sejas tūsku, apgrūtinātu elpošanu (bronhu spazmām) vai anafilaktisku šoku
- zāļu izraisīta reakcija ar sistēmiskiem simptomiem (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)
- pēkšņš un spēcīgs aknu iekaisums (zibensveida hepatīts)
- izteikti un dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze)
- dzeltena āda (dzelte)
- nātrene
- šķidrums zem ādas (angioedēma)
- vemšana
- muskuļu sāpes (mialģija)
- locītavu sāpes (artralģija)
- samazināts balto asins šūnu skaits (granulocitopēnija)
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti
- pazemināts fosfora līmenis asinīs
- paaugstināts asinsspiediens

Reti (var skart līdz 1 no 1000 pacientiem):

- aknu iekaisums (hepatīts)
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija)

Tālāk aprakstītas blakusparādības ir radušās pacientiem, kam lietotas Viramune ilgstošas darbības tabletes vienreiz dienā balstterapijas fāzes laikā:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem):

- izsitumi
- galvassāpes
- sāpes vēderā
- slikta dūša (nelabums)
- aknu iekaisums (hepatīts)
- noguruma sajūta (nespēks)
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti
- drudzis
- vemšana
- mīksti izkārnījumi (caureja)

Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība)
- alerģiska reakcija, kam raksturīgi izsitumi, sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas) vai anafilaktisks šoks

- zāļu izraisīta reakcija ar sistēmiskiem simptomiem (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)
- pēkšņš un spēcīgs aknu ieskaissums (zibensveida hepatīts)
- smagi un dzīvībai bīstami ādas izsitumi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze)
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija)
- samazināts balto asins šūnu skaits (granulocitopēnija)
- dzeltena āda (dzelte)
- nātrene
- šķidrums zem ādas (angioedēma)
- muskuļu sāpes (mialģija)
- locītavu sāpes (artralģija)
- pazemināts fosfora līmenis asinīs
- paaugstināts asinsspiediens

Ja Viramune tiek lietots kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, novērotas arī šādas blakusparādības:

- samazināts eritrocītu vai trombocītu skaits
- aizkuņģa dziedzera iekaisums
- ādas sajūtu samazināšanās vai novirzes

Šīs parādības parasti ir saistītas ar citu antiretrovirālu līdzekļu lietošanu, un tās varētu sagaidīt, ja Viramune lieto kombinācijā ar citiem līdzekļiem; taču maz ticams, ka tās izraisa Viramune.

### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Bērniem biežāk novēro leukocītu skaita samazināšanos (granulocitopēniju). Sarkano asins šūnu samazināšanās, ko varētu saistīt ar nevirapīna lietošanu, arī ir biežāk novērota bērniem. Tāpat kā izsitumu parādīšanās gadījumā, lūdzu, ziņojiet ārstam par jebkuru blakusparādību.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Viramune**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera vai pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Viramune jāizlieto 2 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Viramune satur**

- Aktīvā viela ir nevirapīns. Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg nevirapīna.
- Citas sastāvdaļas ir laktoze (monohidrāta veidā), hipromeloze, dzeltenais dzelzs oksīds, magnija stearāts.

## **Viramune ārējais izskats un iepakojums**

Dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes. Ilgstošās darbības tabletes ir aptuveni 9,3 x 19,1 mm lielas ar iespaidumu V04 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē. Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes ir iepakotas blisteros pa 30 vai 90 ilgstošās darbības tabletēm kastītē. Viramune 400 mg ilgstošās darbības tabletes ir iepakotas arī pudelēs pa 30 ilgstošās darbības tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Viramune ir pieejams arī kā suspensija iekšķīgai lietošanai, vai tabletes.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

## **Ražotājs**

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.