

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 200 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 318 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Kull pillola fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli bojod, ovali, u mżaqqa fuq iż-żewġ naħat. Fuq naħa minnhom hemm intaljat il-kodiċi "54 193". Hemm ukoll xaq li jaqsam il-pillola bejn l-ewwel parti tal-kodiċi, "54" u l-parti l-oħra, "193". In-naħa l-oħra tal-pillola hija mmarkata bl-arma tal-kumpanija. Is-sinjal imnaqqax mhuwiex intiż biex tinqasam il-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Viramune huwa indikat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' kwalunkwe età infettati bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2).

L-aktar esperjenza miksuba b'Viramune hija meta tintuża ma' impedituri ta' l-enzima nucleoside reverse transcriptase (NRTI's). L-għażla ta' terapija sussegwenti wara Viramune għandha tkun ibbażzata fuq esperjenza klinika u testijiet ta' reżistenza (ara sezzjoni 5.1)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Viramune għandu jingħata minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament ta' infezzjonijiet ta' l-HIV.

Pożoloġija

Pazjenti minn 16-il sena 'l fuq

Id-doża rakkomandata ta' Viramune hija ta' pillola waħda kuljum ta' 200 mg għal 14-il jum (dal-perijodu ta' introduzzjoni huwa meħtieġ għax instab li titnaqqas l-frekwenza li jitrabba raxx) u wara, għandha tittiehed pillola ta' 200 mg darbejn kuljum, flimkien ma' mill-anqas żewġ sustanzi anti-retrovirali.

Jekk doża tiġi rikonoxxuta bħal li ntesiet fi żmien 8 sigħat minn meta suppost li tkun ittiehdet, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jkun nesa jieħu malajr kemm jista' jkun. Jekk doża tintesa tittiehed u jkunu għaddew iktar minn 8 sigħat minn meta suppost li tkun ittiehdet, il-pazjent għandu jieħu biss id-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Konsiderazzjonijiet dwar l-immaniġġjar tad-doża

Pazjenti li jkollhom raxx matul il-perjodu lead-in ta' 14-il jum ta' 200 mg/kuljum m'għandhiex tiżdidilhom id-doża tagħhom ta' Viramune sakemm ir-raxx ikun fieq. Ir-raxx iżolat għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjoni 4.4). Il-kors ta' dożaġġ ta' 200 mg darba kuljum m'għandux jitkompla wara li jgħaddu 28 jum, u meta dan il-perjodu ta' żmien jgħaddi, wieħed għandu jfittex trattament alternattiv minhabba r-riskju possibbli ta' nuqqas ta' espożizzjoni u rezistenza.

Pazjenti li jwaqqfu d-dożaġġ b'nevrapine għal aktar minn 7 ijiem għandhom jibdew mill-ġdid il-kors ta' dożaġġ rakkomandat billi jużaw il-perjodu lead-in ta' gimagħtejn.

Hemm tossiċitajiet li jeħtieġu l-interruzzjoni tat-terapija b'Viramune (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Nevirapine ma ġiex speċifikament studjat f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Indeboliment fil-kliwi

Huwa rakkomandat li għal pazjenti li għandhom problemi fil-kliwi li jinħtieġu d-dijalizi, 200 mg addizzjonali ta' nevirapine huma meħtieġa wara kull trattament ta' dijalizi. Pazjenti b'CLcr \geq 20 ml/min ma jinħtieġux aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 5.2.

Indeboliment fil-fwied

Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.3). L-ebda aġġustament mhux meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Viramune 200 mg pilloli, skont l-iskeda ta' dożaġġ deskritta hawn fuq, huma adattati għal tfal akbar, partikularment adolexxenti, taħt l-età ta' 16-il sena li jiżnu iktar minn 50 kg jew li l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tagħhom tkun ta' iżjed minn 1.25 m² skont il-formula ta' Mosteller. Forma ta' dożaġġ ta' suspensjoni orali, li tista' tingħata skont il-piż tal-ġisem jew l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, hi disponibbli għal tfal f'dan il-grupp ta' età li jiżnu inqas minn 50 kg jew li l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tagħhom hi ta' inqas minn 1.25 m² (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Viramune suspensjoni orali).

Tfal li għandhom inqas minn tliet snin.

Għal pazjenti li jkollhom inqas minn 3 snin u għall-gruppi l-oħra kollha ta' età, forma ta' dożaġġ ta' sospensjoni orali li terfi l-medicina fil-pront hi disponibbli (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittieħdu ma' likwidu, u m'għandhomx jifarrku jew jintmagħdu. Viramune jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti mill-ġdid lil pazjenti li kien meħtieġ li jwaqqfuh b'mod permanenti minhabba raxx qawwi, raxx akkumpanjat b'sintomi oħrajn tal-ġisem, reazzjonijiet ipersensittivi, jew epatite klinika minhabba nevirapine.

Pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-fwied (Child-Pugh C), jew 'l ASAT jew ALAT $>$ 5 ULN ta' qabel it-trattament sakemm il-linja ta' referenza bazi ASAT/ALAT tkun stabbli f' $<$ 5 ULN.

L-għoti mill-ġdid lill-pazjenti li kellhom ASAT jew ALAT > 5 ULN waqt terapija b'nevirapine, u li kellhom mill-ġdid abnormalitàjiet fil-funzjoni tal-fwied meta reġghu ngħataw nevirapine (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti fl-istess hin ma' taħlitiet ta' hxejjex li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) minħabba r-riskju li jitnaqqsu l-livelli ta' koncentrazzjonijiet ta' plazma kif ukoll l-effetti kliniċi ta' nevirapine (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Viramune għandu jintuża biss ma' mill-anqas żewġ sustanzi antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.1).

Viramune m'għandux jintuża bħala l-uniku antiretrovirali attiv, peress li kull monoterapija ma' antiretrovirali wriet li tirriżulta f'reżistenza virali.

L-ewwel 18-il ġimgha ta' terapija b'nevirapine huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-viċin biex jinkixfu sinjali li jistgħu jintwerew f'każijiet ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda li jistgħu jwasslu sal-mewt (li jinkludu każijiet ta' sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi tossika epidermali (TEN)) u każijiet ta' epatite serja/ insuffiċjenza tal-fwied. L-ogħla riskju għal reazzjonijiet epatiċi u tal-ġilda jsehh fl-ewwel 6 ġimghat tat-terapija. Madankollu, ir-riskju ta' kwalunkwe avveniment epatiku jkompli wara dan il-perijodu u l-monitoraġġ għandu jitkompla f'intervalli frekwenti. Sess femminili u għadd oghla ta' ċelluli CD4+ (>250/mm³ f'nisa adulti u >400/mm³ f'irġiel adulti) fil-bidu tat-terapija b'nevirapine huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied jekk il-pazjent ikollu HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma - i.e. koncentrazzjoni ta' 50 kopja/ml - fil-bidu tat-trattament b'nevirapine. Billi giet osservata epatotossicità serja u ta' periklu għall-hajja fi studji kkontrollati u mhux ikkontrollati, il-biċċa l-kbira f'pazjenti b'ammont virali ta' HIV-1 ta' 50 kopja jew oghla fil-plażma, nevirapine m'għandux jinbeda f'nisa adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 250/ċellula/mm³, jew f'irġiel adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 400 ċellula/mm³, li jkollhom HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma, hlief jekk il-benefiċċju jkun jiżboq ir-riskju.

F'xi każijiet, il-ħsara epatika komplet minkejja t-twaqqif tat-trattament. Pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' epatite, reazzjoni tal-ġilda serja jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandhom iwaqqfu nevirapine u jfittxu evalwazzjoni medika minnufih. Nevirapine m'għandux jinbeda mill-ġdid wara reazzjonijiet epatiċi u tal-ġilda serji jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3).

Id-doża għandha tittiehed kif suppost, speċjalment fl-ewwel perijodu ta' 14-il jum tal-mediċina (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda qawwija u perikolużi, li jinkludu każijiet li waslu għal mewt, sehhew f'pazjenti li kienu trattati b'nevirapine, l-aktar fl-ewwel 6 ġimghat ta' terapija. Dawn kienu jinkludu każijiet ta' sindromu Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, reazzjonijiet ta' ipersensittività kkaratterizzati b'raxx, sinjali fuq il-ġisem u problemi vixxerali. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati b'mod intensiv fl-ewwel 18-il ġimgha tat-trattament. Huma għandhom ikunu osservati mill-qrib jekk jiżviluppaw raxx iżolat. Nevirapine għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti kemm-il darba l-pazjenti jsofru minn raxx qawwi jew raxx flimkien ma' sintomi oħrajn fil-ġisem (bħalma huma deni, infafet, leżjonijiet fil-halq, kongjuntivite, edema fil-wiċċ, uġiġh fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu), li jinkludu wkoll is-sindromu Stevens-Johnson, jew nekroliżi epidermali tossika. Nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'kull pazjent li jiżviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (karatterizzata b'raxx u sintomi oħrajn fil-ġisem, problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija, u disfunzjoni renali), ara sezzjoni 4.4.

Meta Viramune jingħata f' dozi oghla minn dawk rakkomandati jista' jwassal għal żjieda fil-frekwenza u l-gravità tar-reazzjonijiet fuq il-ġilda, bħas-sindromu Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika.

Rabdomijolisi giet osservata f' pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' Viramune.

Instab li meta jingħata wkoll prednisone (40 mg/jum waqt l-ewwel 14-il jum li jingħata Viramune) mhux talli ma jkunx hemm tnaqqis fl-inċidenza ta' raxx ikkaġunat minn nevirapine iżda jista' jkun assoċjat ma' żjieda fl-inċidenza u l-hruxija ta' raxx waqt l-ewwel 6 gimghat ta' terapija b' nevirapine.

Ġew stabbiliti xi fatturi li jżidu l-predispożizzjoni għal reazzjonijiet fuq il-ġilda. Dawn jinkludu meta d-dożagġ inizjali ta' 200 mg kuljum waqt l-ewwel perijodu tat-trattament ma jitkompliex, kif ukoll meta jkun hemm dewmien twil minn meta jiżviluppaw l-ewwel sintomi u jkun hemm konsulta medika. In-nisa jidhru li huma friskju oghla mill-irġiel li jiżviluppaw raxx, kemm jekk jieħdu nevirapine kif ukoll jekk ikunu taħt terapija mingħajr nevirapine.

Pazjenti għandhom ikunu mgharrfa li r-raxx huwa tossiċità ewlenija ta' nevirapine. Għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih meta jkollhom xi raxx u jevitaw dewmien minn meta jkollhom l-ewwel sintomi sakemm issirilhom il-konsulta medika. Il-bičča l-kbira ta' raxxijiet li huma marbuta ma' l-użu ta' nevirapine jiżviluppaw fl-ewwel 6 gimghat minn meta tinbeda t-terapija. Għalhekk il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati b' reqqa għal kull żvilupp ta' raxx waqt dal-perijodu. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jekk jiżviluppallhom raxx waqt l-ewwel ġimagħtejn fil-perijodu inizjali, m'għandhomx iżidu d-doża, sakemm ir-raxx jisparixxi. Il-programm b' doża ta' 200 mg darba kuljum m'għandux jibqa' għaddej għal aktar minn 28 jum f' liema punt trattament alternattiv għandu jinstab minhabba riskju possibbli għal nuqqas ta' espożizzjoni u reżistenza.

Kull pazjent li jiżviluppa raxx serju, jew kull raxx flimkien ma' sintomi oħrajn tal-ġisem bħal deni, infafet, feriti fil-ħalq, kongjuntivite, edema fil-wiċċ, uġiġħ fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu, għandu jwaqqaf il-prodott mediċinali u minnufih jitlob għal evalwazzjoni medika. Nevirapine m'għandux jerga jingħata mill-ġdid lil dawn il-pazjenti.

Jekk ikun hemm suspett li pazjenti żviluppaw raxx minhabba nevirapine, għandu jsirilhom testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied. Pazjenti li jkollhom riżultati minn moderati sa għoljin (ASAT jew ALAT > 5 ULN) għandhom jieqfu b'mod permanenti milli jieħdu nevirapine.

Nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem u m'għandhux jerga' jintuża jekk ikun hemm xi reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, ikkaratterizzata minn raxx b' sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralġja, uġiġħ fil-muskoli, limfadenopatija, jew problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granuloċitopenija, u nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet fil-fwied

Tossiċità tal-fwied li hija gravi tista' tkun fatali, li tinkludi epatite fulminanti fatali ġrat f' pazjenti trattati b' nevirapine. L-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib. L-oghla riskju għal reazzjonijiet tal-fwied huwa fl-ewwel 6 ġimghat ta' terapija. Madankollu r-riskju jissokta wara dan il-perijodu u l-monitoraġġ għandu jibqa' fuq frekwenza spissa waqt it-trattament kollu.

Rabdomijolisi giet osservata f' pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' nevirapine.

Żjieda fil-livelli ASAT jew ALAT > 2.5 ULN, u/jew ko-infezzjoni b'epatite B u/jew C, fil-bidu ta' terapija anti-retrovirali huma kollha fatturi assoċjati ma' żjieda fir-risku ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied, ġeneralment waqt kull terapija antiretrovirali, inklużi dawk li jużaw nevirapine.

Il-ġens femminil u għadd ta' CD4 oġhla fil-bidu tat-terapija b'nevrapine f'pazjenti li qatt ma rċivew trattament fil-passat huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet epatiċi avversi. In-nisa għandhom riskju tliet darbiet oġhla mill-irġiel li jiżviluppaw problemi sintomatiċi fil-fwied, u ta' spiss assoċjati ma raxx (5.8% kontra 2.2%) u pazjenti li qatt ma rċivew trattament fil-passat taż-żewġ sessi li jkollhom HIV-1 RNA li jista' jiġi osservat fil-plażma b'għadd akbar ta' CD4 mal-bidu tat-terapija b'nevrapine huma f'riskju oġhla ta' każijiet sintomatiċi epatiċi b'nevrapine. Minn analiżi retrospettiva ta' pazjenti fil-biċċa l-kbira tagħhom b'ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma ta' 50 kopja/ml jew oġhla, nisa b'għadd ta' ċelluli CD4 >250 ċelluli/mm³ kellhom riskju 12-il darba akbar li jkollhom reazzjonijiet sintomatiċi epatiċi avversi meta mqabbla ma' nisa b'livelli ta' ċelluli CD4 <250 ċelluli/mm³ (11.0% kontra 0.9%). Riskju akbar kien osservat f'irġiel b'HIV-1 RNA li jista' tiġi osservat fil-plażma u li kellhom l-għadd ta' ċelluli CD4 >400 ċelluli/mm³ (6.3% kontra 1.2%) meta mqabbla ma' dawg l-irġiel li għandhom l-għadd ta' ċelluli CD4 <400 ċelluli/mm³. Din iż-żieda fir-riskju għal tossiċità bbażat fuq limiti tal-għadd ta' CD4 ma ġietx osservata f'pazjenti b'ammont virali fil-plażma li ma jistax jiġi osservat (i.e. < 50 kopja/ml).

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li reazzjonijiet fil-fwied huma riżultat ta' tossiċità qawwija minn nevirapine, li tinhtieg osservazzjoni mill-qrib fl-ewwel 18-il ġimgħa. Għandhom ikunu wkoll infurmati li jekk jiżviluppaw sintomi ta' epatite, dan għandu jwassalhom biex iwaqqfu nevirapine minnufih u ifittxu għal evalwazzjoni medika, li għandha tinkludi testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied.

Monitoraġġ tal-fwied

Għandhom jitwettqu testijiet kimiċi kliniċi li jinkludu testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied qabel ma tinbeda t-terapija b'nevrapine u f'intervalli xierqa matul it-terapija.

Ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm riżultati abnormali f'testijiet tal-fwied meta ngħata nevirapine. Xi wħud minn dawn saru fl-ewwel f'it ġimgħat ta' terapija.

Żjieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied mingħajr sintomi, ġew irrapportati kemm-il darba u mhux neċessarjament huma kontra-indikazzjoni għal użu ta' nevirapine. Żjieda fil-livell ta' GGT asintomatiku mhux kontra-indikazzjoni biex titkompla t-terapija.

Monitoraġġ ta' riżultati ta' testijiet tal-fwied għandhom isiru kull ġimagħtejn fl-ewwel xahrejn ta' trattament, fit-3 xahar u wara dan jibqgħu sejrini b'mod regolari. Dawn jibqgħu jsiru kemm-il darba l-pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi li huma suġġestivi li hemm epatite jew/u ipersensittività.

Jekk l-għadd ASAT jew ALAT ≥ 2.5 ULN qabel jew waqt it-trattament, it-testijiet ta' fwied iridu jiġu sorveljati aktar ta' spiss waqt il-visti regolari fil-klinika. Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom l-għadd ASAT jew ALAT > 5 ULN sakemm il-linja ta' referenza bażi ASAT/ALAT tiġi stabbli < 5 ULN (ara sezzjoni 4.3).

Kemm it-tobba kif ukoll il-pazjenti għandhom ikunu attenti ħafna għal sinjali prodromali jew riżultati ta' epatite, bħal anoreksja, dardir, suffejra, bilirubinurja, purgar akoliku, epatomegalija jew sensitività fil-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih kemm-il darba jkollhom dawn is-sinjali.

Jekk waqt it-trattament l-għadd ASAT jew ALAT jizzied għal > 5 ULN, nevirapine irid jiġi mwaqqaf minnufih. Jekk l-għadd ASAT u ALAT imur lura għal linja bażi ta' referenza u l-pazjent ma juri l-ebda sinjal kliniku jew sintomu ta' l-epatite, raxx, sintomi oħrajn fil-ġisem, jew sinjali oħrajn li jagħtu ħjiel ta' xi organu li ma jahdimx tajjeb, jista' jkun possibbli li jerga' jingħata nevirapine, skond il-każ. Id-doża inizjali għandha tkun ta' 200 mg/jum għal 14-il jum u wara tiżdied għal 400 mg/jum. F'dawn il-każijiet ikun meħtieġ li jkun hemm żjieda fil-frekwenza ta' monitoraġġ tal-fwied. Jekk jirriżulta li l-funzjoni tal-fwied terġa' tkun abnormali, nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Jekk tiżviluppa epatite klinika li tkun ikkaratterizzata minn anoreksja, tqallih, remettar, icterus FLIMKIEN MA' riżultati fil-laboratorju (bħal abnormalità moderata jew qawwija fil-funzjoni tal-fwied (minbarra fir-riżultat tal-GGT)), nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem. Viramune m'għandux jerga' jingħata lil pazjenti li waqqfuh b'mod permanenti minħabba epatite klinika ikkaġunata b'nevirapine.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viramune għandhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti li għandhom problemi tal-fwied fl-isfond li huma sinifikanti. Viramune huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom indeboliment qawwi fil-fwied (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.3). Riżultati farmakokinetiċi jissuġerixxu li kawtela għandha tiġi eżerċitata meta nevirapine jingħata lil pazjenti li għandhom problemi moderati tal-fwied (Child-Pugh B). Pazjenti li jsofru b'mod kroniku minn epatite B jew Ċ, u li jkunu qegħdin taħt terapija antiretrovirali kombinata, huma aktar predisposti għal reazzjonijiet qawwija jew fatali tal-fwied. Jekk fl-istess waqt tkun qed tingħata terapija antivirali kontra l-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok ara l-informazzjoni rilevanti ta' dawn mediċini.

Pazjenti li diġà jsofru minn mard tal-fwied, bħal epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' abnormalitajiet fil-fwied meta jingħataw terapija antiretrovirali kkombinata. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati skond il-prattika standard. Għandu jiġi kkunsidrat li t-trattament jiġi interrot jew imwaqqaf kemm-il darba jkun hemm xhieda li l-fwied jkun qed jimrad aktar.

Twissijiet oħra

Profilassi ta' wara l-espożizzjoni: epatotossicità serja, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied li tkun teħtieġ trapjantar, ġiet rapportata f'individwi mhux infettati b'HIV-li qed jirċievu dożi multipli ta' Viramune bħala profilassi ta' wara l-espożizzjoni (PEP), f'użu mhux approvat. L-użu ta' Viramune ma ġiex evalwat fi ħdan grupp speċifiku ta' PEP, speċjalment f'terminu ta' trattament fuq tul taż-żmien u għalhekk huwa skorraġġit b'mod qawwi.

Terapija kkombinata li fiha nevirapine mhix trattament kurattiv fuq pazjenti infettati b'HIV-1; il-pazjenti jistgħu jkomplu jimirdu b'infazzjoni avvanzata ta' HIV-1, kif ukoll b'infazzjonijiet opportunistiċi.

Metodi ta' kontroll ta' twelid fejn jintużaw l-ormoni, li mhumiex Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) m'għandhomx jintużaw bħala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni minn nisa li jkunu fuq Viramune, peress li nevirapine jista' jibaxxi l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. Għal din ir-raġuni, u biex jitnaqqas ir-riskju tal-firxa ta' HIV, l-użu ta' kontraċettivi li jostakolaw fiżikament (eż. kondoms) huma rakkomandati. Barra dan, għandu jkun osservat l-effett terapewtiku ta' dan meta jingħataw ormoni terapewtiċi ta' wara l-menopawża waqt li jingħata nevirapine.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza soda li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Fi studji klinici, Viramune ġie assoċjat ma' zieda fl-HDL kolesterol u titjib globali fil-proporzjon ta' total għal kolesterol mal-HDL kolesterol. Madankollu, fin-nuqqas ta' studji speċifiċi, l-impatt kliniku ta' dawn ir-rizultati mhux magħruf. Barra minn hekk, ma ntweriex li Viramune jikkawża disturbi tal-glukożju.

Osteonekrosi: Għalkemm l-etjoloġija hi kkonsiderata bħala multi-fattorzjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-piż korporali oghla), każijiet ta' osteonekrosi ġew rapportati partikolarment f'pazjenti li għandhom marda ta' HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kongunta (CART). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu l-għajnuna medika jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, il-ġogi jhossuhom iebes jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja: F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tibda tingħata t-terapija antiretrovirali kongunta (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi li jistgħu jikkawżaw kundizzjonijiet klinici serji, jew jaggravaw is-sintomi. Generalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel fitt ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet mikobatterjoloġiċi generali jew/u iffokati u pneumonja Pneumocystis jirocevii. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u t-trattament għandu jingħata kif meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Id-*data* farmakokinetika disponibbli tissuġerixxi li l-użu ta' nevirapine flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat. Flimkien ma' dan, li tikkombina l-komposti li ġejjin ma' Viramune mhuwiex rakkomandat: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (flimkien ma' cobicistat), atazanavir (flimkien ma' ritonavir), fosamprenavir (jekk ma jingħatax flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Granuloċitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess ħin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu doži oghla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikolari daww b'mard avvanzat bl-HIV, għandhom zieda fir-riskju ta' granuloċitopenija. F'dawn il-pazjenti, il-parametri ematoloġiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Lattosju: Il-pilloli Viramune fihom 636 mg lattosju għal kull doża massima rakkomandata ta' kuljum. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Nevirapine huwa *induttur* ta' CYP3A u potenzjalment ta' CYP2B6, b'induzzjoni massima li ssehh fi żmien 2-4 ġimgħat mill-bidu ta' terapija b'diversi doži.

Komposti li jużaw dan il-passaġġ metaboliku jista' jkollhom koncentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma meta jinghataw flimkien ma' nevirapine. Monitoraġġ kawt ta' l-effettività terapewtika ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn P450 hu rakkomandat meta jinghataw flimkien ma' nevirapine.

L-assorbiment ta' nevirapine mhuwiex affettwat bl-ikel, antaċidi jew prodotti mediċinali li huma fformulati b'sustanza ta' bafer alkalina.

Id-*data* dwar l-interazzjonijiet hu pprezentat bhala valur ġeometriku medju b'intervall ta' kunfidenza ta' 90% (90% CI) kull meta dawn il-valuri kienu disponibbli. ND - MhuxStabbilit, ↑ = Żdied, ↓ = Tbaxxa, ↔ = Ebda Effett

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antiretrovirali		
<i>NRTIs</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Didanosine u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Emtricitabine	Emtricitabine mhuwiex inibitur ta' enzimi umani ta' CYP 450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Abacavir	F'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, abacavir ma inibixxiex isoformi ta' ċitokrom P450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Lamivudine 150 mg BID	Ma dehru l-ebda bidliet fit-tnehhija apparenti għal lamivudine u għall-volum tad-distribuzzjoni, li jissuggerixxi li m'hemmx effett ta' induzzjoni ta' nevirapine fuq it-tnehhija ta' lamivudine.	Lamivudine u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Stavudine: 30/40 mg BID	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ND Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: meta tqabbel ma' kontrolli storiċi, il-livelli dehru li ma tbiddlux.	Stavudine u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Tenofovir 300 mg QD	Il-livelli ta' tenofovir fil-plażma baqgħu l-istess meta nġhataw flimkien ma' nevirapine. Il-livelli ta' nevirapine fil-plażma ma nbiddlux bl-ghoti fl-istess hin ma' tenofovir.	Tenofovir u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.

Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C _{min} ND Zidovudine C _{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapine: Zidovudine ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi tiegħu	Zidovudine u Viramune jistgħu jintużaw mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża Granuloċitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess hin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu doži oghla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikulari dawk b'mard avvanzat bl-HIV, għandhom żieda fir- riskju ta' granuloċitopenija. F'dawn il- pazjenti, il-parametri ematologiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C _{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C _{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)	Mhux rakkomandat li efavirenz u Viramune jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4), minħabba tossiċità addittiva u ebda siwi f' termini tal-effikaċja ta' ebda mill-NNRTI waħedhom (għar-riżultati tal-istudju 2NN, ara sezzjoni 5.1).
Etravirine	L-użu fl-istess hin ta' etravirine ma' nevirapine jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-konċentrazzjonijiet fil- plażma ta' etravirine u t-telf tal-effett terapewtiku ta' etravirine.	L-għoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-għoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1.02 (0.85–1.24) (meta mqabbel ma' 300/100mg mingħajr nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C _{max} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C _{min} ↑ 1.17 (1.09–1.25)	Mhux rakkomandat li atazanavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' Viramune (ara sezzjoni 4.4).

Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C _{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C _{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C _{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C _{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)	Darunavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Fosamprenavir 1400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C _{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C _{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C _{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C _{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)	Mhux rakkomandat li fosamprenavir jingħata flimkien ma' Viramune jekk fosamprenavir ma jingħatax flimkien ma' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C _{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C _{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C _{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C _{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)	Fosamprenavir/ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża
Lopinavir/ritonavir (kapsuli) 400/100 mg BID	<u>Pazjenti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C _{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C _{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	Żieda fid-doża ta' lopinavir/ritonavir għal 533/133 mg (4 kapsuli) jew 500/125 mg (5 pilloli b'100/25 mg kull darba) darbtejn kuljum mal-ikel hi rakkomandata flimkien ma' Viramune. L-aġġustament fid-doża ta' Viramune mhux meħtieġ meta jingħata flimkien ma' lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzzjoni orali) 300/75 mg/m ² BID	<u>Pazjenti pedjatriċi:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Għal tfal, għandu jiġi kkunsidrat li d-doża ta' lopinavir/ritonavir tiżdied għal 300/75 mg/m ² darbtejn kuljum mal-ikel meta tingħata flimkien ma' Viramune, partikolarment f'pazjenti li huma suspettati li għandhom suxxettibilità mnaqqa għal lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: L-għoti flimkien ma ritonavir ma jwassal għal ebda bidla klinikament rilevanti fil-livelli ta' nevirapine fil-plażma.	Ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Saquinavir/ritonavir	Id- <i>data</i> limitata disponibbli b'kapsula ta' gell artab ta' saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir ma tindika l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir u nevirapine	Saquinavir/ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' din il-medicina meta tingħata mal-oħra. Id- <i>data</i> limitata disponibbli minn studju ta' fażi IIa f'pazjenti infettati bl-HIV wera tnaqqis mhux klinikament sinifikanti ta' 20% fis- C_{min} ta' TPV.	Tipranavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMPEDITURI TAD-DHUL		
Enfuvirtide	Minħabba l-passaġġ metaboliku mhux mistenni li jkun interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti bejn enfuvirtide u nevirapine.	Enfuvirtide u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1.01 (0.6 -1.55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} \leftrightarrow 1.54 (0.94-2.52) meta mqabbla ma' kontrolli storiċi Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine ma tkejlux u mhux mistenni li jkun hemm xi effett.	Maraviroc u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMPEDITURI TA' INTEGRASE		
Elvitegravir/ cobicistat	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Cobicistat, inibitur ta' ċitokrom P450 3A, jinibixxi b'mod sinifikanti l-enzimi tal-fwied, kif ukoll passaġġi metabolici oħrajn. Għalhekk, l-għoti flimkien x'aktarx li se jirriżulta f'livelli mibdula ta' cobicistat u Viramune fil-plażma.	L-għoti flimkien ta' Viramune ma' elvitegravir flimkien ma' cobicistat mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	L-ebda <i>data</i> klinika mhi disponibbli. Minħabba l-passaġġ metaboliku ta' raltegravir mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet.	Raltegravir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.

ANTIBIJOȒI		
Clarithromycin 500 mg BID	<p>Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86)</p> <p>AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) għal metabolit 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0.68-1.49) għal metabolit 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) għal metabolit 14-OH clarithromycin</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C_{min} ↑ 1.28 Nevirapine C_{max} ↑ 1.24 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.</p>	<p>L-espożizzjoni ta' clarithromycin tnaqqset b'mod sinifikanti, l-espożizzjoni għal metabolit 14-OH żdiedet. Peress li l-metabolit attiv ta' clarithromycin għandu attività mnaqsa kontra l-kumpless <i>intraċellulari ta' Mycobacterium avium</i>, l-attività globali kontra l-patoġenu tista' tinbidel. Alternattivi għal clarithromycin, bħal azithromycin għandhom jiġu kkunsidrati. Monitoraġġ mill-qrib għal abnormalitajiet tal-fwied hu rakkomandat.</p>
Rifabutin 150 jew 300 mg QD	<p>Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Ġie rrapportat li kien hemm żjeda mhix klinikament rilevanti fit-tneħħija apparenti ta' nevirapine (b'9%) meta mqabbel ma' <i>data</i> storika</p>	<p>Ma deher l-ebda effett sinifikanti fil-parametri PK medji ta' rifabutin u Viramune. Rifabutin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża. Madankollu, minħabba l-varjabilità għolja bejn pazjent u iehor, xi pazjenti jistgħu jhossu żidiet kbar fl-espożizzjoni għal rifabutin u jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal tossiċità minn rifabutin. Għalhekk għandha tintuża l-kawtela meta dan jingħata ma' medicina oħra.</p>
Rifampicin 600 mg QD	<p>Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.</p>	<p>Mhux rakkomandat li rifampicin jingħata flimkien ma' Viramune (ara sezzjoni 4.4). Tobba li jeħtieġu jitrattaw pazjenti ko-infettati bit-tuberkolożi u li qed jużaw kors maħsub li fih Viramune jistgħu jikkunsidraw li jagħtu rifabutin fl-istess hin minflok.</p>
ANTIFUNGALI		
Fluconazole 200 mg QD	<p>Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85-0.99)</p> <p>Espożizzjoni għal Nevirapine: ↑100% meta mqabbel ma' taġġrif storiku meta nevirapine ngħata waħdu.</p>	<p>Għandha tintuża l-kawtela jekk il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minħabba r-riskju ta' żieda fl-espożizzjoni għal Viramune.</p>

Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C _{min} ↓ 0.13 Itraconazole C _{max} ↓ 0.62 Nevirapine: ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' nevirapine.	Aġġustament biex tingħata doża oghla ta' itraconazole għandu jiġi kkunsidrat meta ż-żewġ sustanzi jingħataw flimkien.
Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C _{min} ND Ketoconazole C _{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Livelli ta' nevirapine fil-plażma: ↑ 1.15-1.28 meta mqabbla ma' kontrolli storiċi.	Mhux rakkomandat li ketoconazole u Viramune jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).
ANTIVIRALI GHAL EPATITE B U Ċ KRONIKA		
Adefovir	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajjef ta' nevirapine minn adefovir (ara sezzjoni 5.1), dan ma ġiex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhuwiex mistenni. Adefovir ma influwenzax kwalunkwe mill-isoformi komuni ta' CYP magħrufa li huma involuti fil-metaboliżmu tal-mediċina tal-bniedem u jiġi eliminat mill-kliewi. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Adefovir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Entecavir	Entecavir mhuwiex subtrat, induttur jew inibitur tal-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' entecavir, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Entecavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Interferons (pegylated interferons alfa 2a u alfa 2b)	Interferons m'għandhom l-ebda effett magħruf fuq CYP 3A4 jew 2B6. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Interferons u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Ribavirin	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajjed ta' nevirapine minn ribavirin (ara sezzjoni 5.1), dan ma għex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhux mistenni. Ribavirin ma jinibixxi l-enzimi ta' ċitokrom P450, u m'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossicità li ribavirin jinduci l-enzimi tal-fwied. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn medċina u oħra mhi mistennija.	Ribavirin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Telbivudine	Telbivudine mhux substrat, induttur jew inibitur tas-sistema ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' telbivudine, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn medċina u oħra mhi mistennija.	Telbivudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
ANTAĊIDI		
Cimetidine	Cimetidine: ma deher l-ebda effett sinifikanti fil-parametri PK ta' cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Cimetidine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
ANTITROMBOTIĊI		
Warfarin	L-interazzjoni bejn nevirapine u l-aġent antitrombotiku warfarin hi kumplessa, bil-potenzjal kemm ta' żidiet kif ukoll ta' tnaqqis fil-ħin tal-koagulazzjoni meta jintużaw flimkien.	Monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' antikoagulazzjoni hu meħtieġ.
KONTRAĊETTIVI		
Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg kull 3 xhur	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C_{max} ↑ 1.20	L-ghoti flimkien ta' Viramune ma bidilx l-effetti tat-trażzin tal-ovulazzjoni ta' DMPA. DMPA u Viramune jistgħu jittieħdu fkimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67 - 0.97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0.94 (0.79 - 1.12)	Kontraċettivi ormonali li jittieħdu mill-ħalq m'għandhomx jintużaw bħala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni f'nisa li qed jieħdu Viramune (ara sezzjoni 4.4). Dożi xierqa għal kontraċettivi ormonali (li jittieħdu mill-ħalq jew forom oħra ta' applikazzjoni) li mhumiex DMPA li jittieħdu flimkien ma' Viramune ma kinux stabbiliti fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70 - 0.93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0.84 (0.73 - 0.97)	

ANALĠESIĊI/OPJOJDI		
Doži Individwali ta' Methadone lil Pazjenti	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31 - 0.51) Methadone C _{min} ND Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50 - 0.67)	Pazjenti li jkunu fuq il-methadone li jibdwew it-terapija b'Viramune għandhom jiġu mmonitorjati għal evidenza ta' tiżmim, u d-doża tal-methadone għandha tiġi aġġustata kif suppost.
PRODOTTI MINN HXEJJEJ		
St. John's Wort	Il-livelli ta' nevirapine fis-serum jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess hin tal-preparazzjoni ta' St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Dan minhabba l-induzzjoni minn enzimi tal-metaboliżmu tal-prodott mediċinali u/jew proteini tat-transport minn St. John's Wort.	Taħlitiet bi hxejjex li fihom St. John's Wort u Viramune m'għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent diġà jkun qed jiehu St. John's Wort, iċċekkja l-livell ta' nevirapine u jekk possibbli l-livelli virali u waqqaf St. John's Wort. Il-livelli ta' nevirapine jistgħu jizjed malli St. John's Wort jitwaqqaf. Id-doża ta' Viramune jista' jkollha tiġi aġġustata. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-inqas għim�tejn wara l-waqfien tat-trattament b'St. John's Wort.

Tagħrif iehor:

Metaboliti ta' nevirapine: Studju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem indika li l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine ma kinux affettwati bil-preżenza ta' dapsone, rifabutin, rifampicin, u trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole u erythromycin impedixxew b'mod sinifikanti l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi bħala l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni, għax nevirapine jista' jibaxxi l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini (ara sezzjonijiet 4.4 & 4.5).

Tqala

Bħalissa, it-tagħrif disponibbli għal nisa tqal juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid. Sal-lum, l-ebda tagħrif epidemjoloġiku iehor mhu disponibbli. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi waqt studji li saru fuq firien u fniek tqal (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda studju ta' min joqgħod fuqu u b'kontrolli tajbin fuq nisa tqal. Nevirapine għandu jiġi preskritt b'kawtela lin-nisa tqal (ara sezzjoni 4.4). Peress li l-epatotossicità hija aktar frekwenti f'nisa li għandhom l-għadd taċ-ċelluli CD4 oġhla minn 250 ċellula/mm³ b'HIV-1 RNA li seta' jiġi osservat fil-plażma (50 kopja/ml jew aktar), dawn il-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati f'deċizzjoni terapewtika (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi ssostanzjat li l-assenza ta' zieda fir-riskju ta' tossicità li kienet osservata f'nisa ttrattati fil-passat li jkunu qed jibdwew trattament b'nevirapine b'ammont virali li ma jkunx jistax jiġi osservat (inqas minn 50 kopja/ml ta' HIV-1 fil-plażma) u għadd ta' ċelluli CD4 ta' iżjed minn 250 ċellula/mm³ japplika wkoll għal nisa tqal. L-istudji kollha li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali li kienu jindirizzaw din it-tema, speċifikament eskudew lil nisa tqal, kien hemm nuqqas ta' rappreżentazzjoni ta' nisa tqal fi studji dwar koorti kif ukoll f'meta-analizzijiet.

Treddiġh

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva, kienet osservata evidenza ta' indeboliment fil-fertilità fil-firien.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

M'hemm l-ebda studji speċifiċi dwar il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal għeja waqt it-trattament b'Viramune. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq karozza jew thaddem xi makkinarju. Jekk il-pazjenti jkollhom l-għeja, għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew it-thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rapportati ta' spiss waqt l-istudji kliniċi kollha li saru bit-terapija ta' Viramune, kienu: raxx, reazzjonijiet allergiċi, epatite, testijiet abnormali tal-funzjonament tal-fwied, tqallih, remettar, dijarea, uġiġh addominali, għeja, deni, uġiġh ta' ras, u uġiġh fil-muskoli.

L-esperjenza ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq uriet li l-aktar effetti mhux mixtieqa serji huma: is-sindromu ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika epidermali, epatite serja/ insuffiċjenza tal-fwied, u reazzjoni minhabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici li huma kkaratterizzati b'raxx u sintomi avversi fil-ġisem bħad-deni, artalaġja, uġiġh fil-muskoli, u limfodenopatija, kif ukoll problemi vixxerali bħal epatite, eosinofilja, granuloċitopenija u disfunzjoni renali. L-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jehtieg monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Dawn li ġejjin huma reazzjonijiet avversi li setgħu sehħew minhabba t-teħid ta' Viramune.

Il-frekwenzi msemmija huma stmati fuq riżultati miġbura kollettivament minn studji kliniċi għal reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu ma' trattament b'Viramune.

Il-frekwenza hija mfissra permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) rari ħafna ($< 1/10,000$)

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni granuloċitopenija

Mhux komuni anemija

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni sensitività eċċessiva (li tinkludi reazzjoni anafilattika, anġjoedema, urtikarja)

Mhux komuni reazzjoni anafilattika

Rari reazzjoni minhabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni uġiġh ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni nawseja, rimettar, uġiġh ta' zaqq, dijarea

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni	epatite (li tinkludi epatotossicità severa ta' periklu għall-ħajja) (1.9%)
Mhux komuni	suffejra
Rari	epatite fulminanti (li tista' tkun fatali)

Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda

Komuni ħafna	raxx (12.5%)
Mhux komuni	Sindromu ta' Stevens-Johnson/ nekrolisi epidermali tossika (li tista' tkun fatali) (0.2%), angjoedema, urtikarja

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux komuni	artralġja, uġiġħ tal-muskoli
-------------	------------------------------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni	deni, għeja
--------	-------------

Investigazzjonijiet

Komuni	test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (żieda f' alanine aminotransferase; żieda fi transaminases; żieda f' aspartate aminotransferase; żieda f' gamma-glutamyltransferase; żieda fl-enzimi tal-fwied; ipertransaminasemnija)
Mhux komuni	tnaqqis tal-phosphorus fid-demmm; żieda fil-pressjoni tad-demmm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fi studju I100.1090, li minnu ġew riċevuti l-maġġoranza ta' avvenimenti avversi (n=28), il-pazjenti fuq il-placebo kellhom inċidenza oġħla ta' avvenimenti ta' granulocitopenija (3.3%) milli minn pazjenti fuq nevirapine (2.5%).

Reazzjoni anafilattika ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali. Il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal nevirapine fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (n=2,718).

Tnaqqis tal-phosphorus fid-demmm u żieda fil-pressjoni tad-demmm ġew osservati fi studji kliniċi bl-ġhoti flimkien ta' tenofovir/emtricitabine.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew rapportati wkoll meta nevirapine ntuża: flimkien ma' sustanzi anti-retrovirali oħra: pankreatite, newropatija periferika u tromboċitopenija. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma komunament assoċjati ma' mediċini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jseħħu meta nevirapine jiġi użat flimkien ma' mediċini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabbli li dawn ir-reazzjonijiet avversi jseħħu minħabba trattament b'nevirapine. Sindromi ta' falliment epatiku u renali ġew rapportati rarament b'terapija ta' kombinazzjoni.

F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrosi ġew irrappurtati, partikolarment f'pazjenti li ġeneralment għandhom predispożizzjonijiet magħrufa, mard ta' l-HIV avvanzat jew huma esposti fuq tul taż-żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART).

Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Il-ġilda u t-tessuti ta' taht il-ġilda

L-aktar tossiċità klinika komuni ta' nevirapine hija raxx. Skond studji b'kontrolli, ir-raxx jaqbad lil 12.5% ta' pazjenti li jużaw Viramune ma' mediċini oħrajn.

Ir-raxxijiet huma normalment minn ħfief sa moderati, li jikkonsistu minn infafet kutaneji eritematiċi makulopapulari bi jew bla prurite, u li ssibhom fit-tronk, il-wiċċ, jew fl-estrematajiet tal-ġisem. Ġew rapportati sensitività eċċessiva (reazzjoni anafilattika, anġjoedema u urtikarja). Ir-raxxijiet jiżviluppaw waħedhom, jew ma' reazzjoni minhabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici fejn ikun hemm diversi sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralġja, uġiġħ ta' muskoli, u limfadenopatija, kif ukoll problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilija, granulocitopenija u problemi fil-kliewi.

Kien hemm pazjenti li ġew trattati b'nevirapine u kellhom reazzjonijiet tal-ġilda qawwija jew li jistgħu jkunu ta' periklu għal ħajja, inklużi s-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN). Ġew rapportati wkoll każijiet fatali ta' SJS, TEN u reazzjoni minhabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici. Fil-biċċa l-kbira, ir-raxxijiet qawwija graw wara l-ewwel 6 ġimgħat ta' trattament b'xi wħud mill-pazjenti kellhom bżonn jinżammu l-isptar waqt li pazjent wieħed kellu bżonn kirurġija (ara sezzjoni 4.4).

Il-fwied u s-sistema bilarja tal-marrara

L-aktar abnormalitajiet komuni li jirriżultaw minn testijiet tal-laboratorju huma żjidiel fil-fatturi mkejla permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs), li jinkludu ALAT, ASAT, GGT, bilirubin totali u alkaline phosphatase. Iż-żjieda fil-GGT mingħajr sintomi oħrajn, hija l-aktar komuni. Ġew irrapportati każijiet ta' suffejra. Kien hemm każijiet ta' pazjenti li užaw nevirapine u qabdom epatite (qawwija u ta' periklu għal ħajja minhabba tossiċità għal fwied; kif ukoll epatite fulminanti fatali). L-aħjar previżjoni ta' problema serja tal-fwied kienet meta jkun hemm il-linja ta' riferiment bażi elevata fir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied. L-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Minn esperjenza minn studju kliniku msejjes fuq 361 pazjent tifel u tifla li l-maġġoranza tagħhom irċewew trattament ta' kombinazzjoni b'ZDV u/jew ddI, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni għal nevirapine kienu bħal dawk osservati fl-adulti. Granulocitopenija kienet osservata aktar frekwentament fit-tfal. Fi studju kliniku *open-label* (ACTG 180) granulocitopenija assessjata bħala relatata mal-prodott mediċinali seħħet f'5/37 (13.5%) pazjent. F'ACTG 245, studju double-blind li sar bi placebo bħala kontroll, il-frekwenza ta' granulocitopenija relatata mal-prodott mediċinali kienet ta' 5/305 (1.6%). F'din il-popolazzjoni ġew irrapportati każijiet iżolati ta' sindromu ta' Stevens-Johnson jew sindromu ta' transazzjoni Stevens-Johnson/ nekrolizi epidermali tossika.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' nevirapine. Kien hemm każijiet irrapportati ta' pazjenti li ħadu doża eċċessiva ta' Viramune minn 800 sa 6000 mg kuljum għal 15-il jum. Il-pazjenti qabdom edema, eritema nodosum, għeja, deni, uġiġħ ta' ras, nuqqas ta' rقاد, dardir, infiltrament ġol-pulmuni, raxx, mejt, rimettar, żjieda fl-enzimi transaminases, u tnaqqis fil-piż korporali. Dawn l-effetti kollha telqu meta nevirapine twaqqaf.

Popolazzjoni pedjatrika

Każ wiehed ta' doża eċċessiva aċċidentali massiva f'tarbija tat-twelid kien rrapportat. Id-doża li nbelgħet kienet ta' 40 darba tad-doża rakkomandata ta' 2mg/kg/kuljum. Newtropsenja u iperlaktatamija ħfief u iżolati kienu osservati, li spontanament sparixxew fi żmien ġimgħa mingħajr l-ebda kumplikazzjonijiet kliniċi. Sena wara, l-iżvilupp tat-tarbija baqa' normali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antivirali għal użu sistemiku, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Kodiċi ATC: J05AG01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nevirapine huwa NNRTI ta' HIV-1. Nevirapine huwa impeditur mhux kompetitiv tal-HIV reverse transcriptase, imma m'għandux effett inibitorju bijoloġikament sinifikanti fuq HIV-2 reverse transcriptase jew fuq DNA polymerases tal-ewkarjote α , β , γ , jew δ .

Attività antivirali *in vitro*

Nevirapine kellu valur medjan ta' EC₅₀ (50% konċentrazzjoni inibitorja) ta' 63 nM fuq kampjuni minn panew ta' HIV-1 minn grupp M minn clades A, B, C, D, F, G, u H u l-għamliet rikombinanti li jiċċirkolaw (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG u CRF12_BF li jirreplikaw fiċ-ċelluli 293 tal-kilwa embrijonika umana. F'panew ta' 2,923 kampjun kliniku li prinċipalment kienu HIV-1 minn sottotip B, il-valur medju ta' EC₅₀ kien ta' 90 nM. Valuri simili ta' EC₅₀ kienu miksuba meta l-attività antivirali ta' nevirapine giet imkejla f'ċelluli mononukleari, makrofagi derivati minn monoċiti jew f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi fid-demem periferali. Nevirapine ma kellux attività antivirali fil-koltura ta' ċelluli kontra kampjuni HIV-1 jew HIV-2 minn grupp O.

Nevirapine f'kombinazzjoni ma' efavirenz wera attività antagonistika qawwija kontra l-HIV-1 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5) u kien addittiv sa antagonistiku mal-inibitur tal-protease ritonavir jew l-inibitur fużjonali enfuvirtide. Nevirapine wera attività addittiva sa sinergistika kontra l-HIV-1 flimkien ma' l-inibituri ta' protease, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir u tipranavir, u l-NRTIs abacavir, didanosine emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir u zidovudine. L-attività kontra HIV-1 ta' nevirapine kienet antagonizzata bil-prodott mediċinali kontra l-HBV adefovir u bil-prodott mediċinali kontra l-HCV ribavirin *in vitro*.

Reżistenza

Kampjuni ta' HIV-1 b'suxxetibilità mnaqqsa (100-250 darba) għal nevirapine tfaċċaw fil-koltura ta' ċelluli. Analizi ġenotipika wriet mutazzjonijiet fil-gene RT Y181C u/jew V106A ta' HIV-1 skont ir-razza tal-virus u r-razza ta' ċelluli użati. Iż-żmien sakemm tfaċċat ir-reżistenza għal nevirapine fil-koltura ta' ċelluli ma nbidlitx meta l-għażla kienet tinkludi nevirapine f'kombinazzjoni ma' diversi NNRTIs ohra.

L-analizi ġenotipika ta' kampjuni minn pazjenti inkonsapevoli għal antiretrovirali li esperjenzaw falliment viroloġiku (n=71) li qegħdin fuq nevirapine darba kuljum (n=25) jew darbtejn kuljum (n=46) f'kombinazzjoni ma' lamivudine u stavudine għal 48 ġimgħa wriet li kampjuni minn 8/25 u 23/46 pazjent, rispettivament, kien fihom wiehed jew aktar mis-sostituzzjonijiet li ġejjin assoċjati mar-reżistenza ta' NNRTI:

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

Reżistenza inkroċjata

Ġiet osservata reżistenza inkroċjata għar-razez ta' HIV li tfaċċat malajr għal NNRTIs in vitro. Reżistenza inkroċjata għal efavirenz hija mistennija wara falliment viroloġiku b'nevirapine. Skont ir-riżultati ta' testijiet ta' reżistenza, programm ta' trattament li fih etravirine jista' jintuża wara dan. Reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u jew impedituri tal-protease tal-HIV, impedituri tal-integrasi tal-HIV, jew impedituri tad-dhul tal-HIV mhix probabbli peress li l-miri enzimatiċi involuti huma differenti. Hekk ukoll il-potenzjal għal reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u NRTIs huwa baxx peress li l-molekuli għandhom siti ta' rbit differenti fuq ir-reverse transcriptase.

Riżultati kliniċi

Viramune ġie valorizzat kemm fuq pazjenti inkonsapevoli mit-trattament kif ukoll fuq pazjenti b'esperjenza ta' trattament.

Studji fuq pazjenti inkonsapevoli mit-trattament

Studju 2NN

L-istudju double non-nucleoside 2 NN kien studju każwali, bit-tikketta tidher, multicentrali prospettiv li qabbel l-NNRTIs nevirapine, efavirenz u ż-żewġ prodotti mediċinali mogħtija flimkien.

1,216-il pazjent inkonsapevoli li qed jingħataw terapija antiretrovirali b' > 5000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-plażma fil-linja bażi ġew assenjati Viramune 400 mg darba kuljum, Viramune 200 mg darbtejn kuljum, efavirenz 600 mg darba kuljum, jew Viramune (400 mg) u efavirenz (800 mg) darba kuljum, flimkien ma' stavudine u lamivudine għal 48 ġimgħa.

Il-punt ta' riferiment primarju, falliment tat-trattament, kien imfisser bħala inqas minn tnaqqis ta' 1 \log_{10} fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma fl-ewwel 12-il ġimgħa, jew kejl ripetut għal darbtejn wara xulxin ta' aktar minn 50 kopja/ml minn ġimgħa 24 'il quddiem, jew progressjoni tal-marda.

L-età medjana kienet ta' 34 sena u madwar 64% tal-pazjenti kienu rġiel, l-għadd medjan ta' ċelluli CD4 kien ta' 170 u 190 ċellula għal kull mm^3 fil-gruppi ta' Viramune li jittiehed darbtejn kuljum u efavirenz, rispettivament. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti fil-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament.

It-tqabbil ta' effikaċja prinċipali stabbilit minn qabel kien bejn il-gruppi ta' trattament ta' Viramune li jingħata darbtejn kuljum u ta' efavirenz.

Il-programm ta' trattament ta' nevirapine li jingħata darbtejn kuljum u l-programm ta' trattament ta' efavirenz ma kinux sinifikament differenti ($p=0.091$) f'termini ta' effikaċja kif imkejmel minn falliment ta' trattament, jew xi komponenti għal falliment ta' trattament li jinkludi falliment viroloġiku. L-użu f'daqqa ta' nevirapine (400 mg) flimkien ma' efavirenz (800 mg) kien assoċjat mal-ogħla frekwenza ta' każijiet avversi kliniċi u mal-ogħla rata ta' falliment fit-trattament (53.1%). Peress li l-programm ta' trattament ta' nevirapine flimkien ma' efavirenz ma' kellux effikaċja addizzjonali u kkawża iktar każijiet avversi milli b'kull prodott mediċinali waħdu, dan il-kors ta' trattament mhuwiex rakkomandat.

Għoxrin fil-mija ta' pazjenti assenjati fuq nevirapine darbtejn kuljum u 18% tal-pazjenti assenjati fuq efavirenz kellhom tal-anqas każ avvers kliniku wiehed ta' grad 3 jew 4. Epatite klinika rapportata bħala każ avvers kliniku sehhet f'10 (2.6%) u 2 (0.5%) pazjenti fil-gruppi ta' nevirapine li ngħata darbtejn kuljum u ta' efavirenz rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti b'tal-anqas tossiċità waħda tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4 assoċjata mal-fwied kien ta' 8.3% għal nevirapine li ngħata darbtejn kuljum u 4.5% għal efavirenz. Mill-pazjenti b'tossiċità tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4 assoċjata mal-fwied, il-proporzjonijiet koinfettati bl-epatite B jew bl-epatite C kienu 6.7% u 20.0% fil-grupp ta' nevirapine li ngħata darbtejn kuljum, 5.6% u 11.1% fil-grupp ta' efavirenz.

Studju 2 NN fejn pazjent ġew segwiti għal tliet snin

Dan huwa studju multicentrali retrospettiv li jqabbel l-effikaċja antivirali ta' 3 snin ta' Viramune u efavirenz f'kombinazzjoni ma' stavudine u lamivudine f'pazjenti 2NN mill-ġimgħa 49 sal-ġimgħa 144. Pazjenti li ħadu sehem fl-istudju 2NN u kienu għadhom qed jiġu segwiti b'mod attiv fil-ġimgħa 48 meta l-istudju għalaq u kienu għadhom qed jiġu trattati fil-klinika tal-istudju, intalbu biex jipparteċipaw f'dan l-istudju. Punti ta' riferiment prinċipali tal-istudju (perċentwali ta' pazjenti b'falliment fit-trattament) u punti ta' riferiment sekondarji tal-istudju kif ukoll t-terapija fl-isfond kienu simili għall-istudju oriġinali 2NN.

Rispons fit-tul għal Viramune għal tal-anqas tliet snin ġie dokumentat f'dan l-istudju, u ekwivalenza f'medda ta' 10% ġiet murija bejn Viramune 200 mg li jingħata darbtejn kuljum u efavirenz fir-rigward ta' falliment għat-trattament. Kemm, il-punt ta' riferenza prinċipali ($p = 0.92$) u dak sekondarju ma wrew ebda differenza statistikament sinifikanti bejn efavirenz u Viramune 200 mg li ingħata darbtejn kuljum.

Studji f'pazjenti b'esperjenza ta' trattament

Studju NEFA

L-istudju NEFA hu studju każwali prospettiv b'kontrolli li evalwa l-għażliet ta' trattament għal pazjenti li jaqilbu minn programm ta' trattament ibbażat fuq impeditur ta' protease (PI) b'ikkargar li ma jistax jitkejjel għal jew Viramune, efavirenz jew abacavir.

L-istudju assenja b'mod każwali 460 adult li kienu qed jieħdu żewġ impedituri tat-tip nucleoside reverse-transcriptase u tal-anqas PI wieħed u li l-RNA ta' HIV-1 fil-plażma tagħhom kienet inqas minn 200 kopji/ml għal tal-anqas l-aħħar sitt xhur preċedenti biex jinqalbu minn PI għal Viramune (155 pazjent), efavirenz (156 pazjent) jew abacavir (149 pazjent).

Il-punt aħħari ta' riferiment prinċipali tal-istudju kien il-mewt, progressjoni għas-sindrome ta' immunodeficijenza miksub, jew zieda fil-livelli tal-RNA tal-HIV-1 għal 200 kopja jew aktar f'kull millilitru.

Wara 12-il xahar l-istimi ta' Kaplan-Meier dwar il-probabilità sabiex jintlaħaq il-punt ta' riferiment aħħari kienu ta' 10% għal grupp ta' Viramune, 6% għal grupp ta' efavirenz, u 13% fil-grupp ta' abacavir ($P=0.10$ skont l-analiżi għal hsieb ta' trattament).

L-inċidenza globali ta' każijiet avversi kienet sinifikament inqas (61 pazjent, jew 41%) fil-grupp ta' abacavir milli fil-grupp ta' nevirapine (83 pazjent, jew 54%) jew fil-grupp ta' efavirenz (89 pazjent, jew 57%). Kien hemm sinifikament inqas pazjenti fil-grupp ta' abacavir (9 pazjenti, jew 6%) milli fil-grupp ta' nevirapine (26 pazjent, jew 17%) jew fil-grupp ta' efavirenz (27 pazjent, jew 17%) li ġew mwaqqfa milli jkomplu jieħdu l-prodott mediċinali minħabba każijiet avversi.

Trasmissjoni fiż-Żmien tat-Twelid

Saru hafna studji li eżaminaw l-użu ta' Viramune fir-rigward tat-trasmissjoni fi żmien it-twelid, b'mod partikulari HIVNET 012. Dan l-istudju wera tnaqqis sinifikanti fit-trasmissjoni bl-użu ta' doża waħda ta' nevirapine (13.1% ($n = 310$) fil-grupp ta' Viramune, kontra 25.1% ($n = 308$) fil-grupp ta' zidovudine qasir b'mod eċċezzjonali ($p = 0.00063$)). Viramune mogħti waħdu ġie assoċjat mal-iżvilupp ta' reżistenza għal NNRTI. Doża waħda ta' nevirapine lil ommijiet jew trabi tista' twassal għal tnaqqis fl-effikaċja jekk kors ta' trattament kontra l-HIV li jutilizza nevirapine jinbeda aktar tard fi żmien 6 xhur jew inqas f'dawn il-pazjenti. Il-kombinazzjoni ta' antiretrovirali oħrajn ma' doża waħda ta' nevirapine tnaqqas l-iżvilupp ta' reżistenza għal nevirapine. Fejn mediċini antiretrovirali oħrajn ikunu aċċessibbli, il-kors b'doża waħda ta' Viramune għandu jiġi kombinat ma' mediċini antiretrovirali effettivi addizzjonali (kif rakkomandat fil-linji gwida rikonoxxuti internazzjonalment).

Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tagħrif fil-popolazzjonijiet Ewropej għadha ma gietx stabilita. Barra minn hekk, ma tista' tiġi eskluża l-ebda tossiċità fil-fwied ta' l-omm u t-tarbija meta Viramune jintuża bħala doża waħda biex jimpedixxi t-tixrid vertikali ta' l-infezzjoni bl-HIV-1.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati ta' analiżi ta' 48 ġimgħa ta' Studju mill-Afrika t'Isfel BI 1100.1368 ikkonfermaw li fil-gruppi li kienu qed jingħataw doża ta' nevirapine ta' 4/7 mg/kg u 150 mg/m², il-medicina kienet ittollerata tajjeb u kienet effettiva fit-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu ttrattati b'medicini antiretrovirali fil-passat. Kien osservat tiġib notevoli fil-perċentwali ta' ċelluli CD4+ sa Ġimgħa 48 għaż-żewġ gruppi li kienu qed jingħataw id-doża. Flimkien ma' dan, iż-żewġ korsijiet ta' dożagġ kienu effettivi fit-tnaqqis tal-ammont virali. F'dan l-istudju li dam 48 ġimgħa, ma kienu osservati l-ebda sejbiet mhux mistennija dwar is-sigurtà fi kwalunkwe wieħed mill-gruppi tad-dożagġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Intwera li kemm il-pilloli kif ukoll s-suspensjonijiet orali ta' Viramune għandhom bijodisponibilità komparabbli u jistgħu jittiehdu flok xulxin sa doži ta' 200 mg.

Assorbiment: Nevirapine ġie assorbit mill-ewwel (>90%) wara li nġhata mill-halq f'voluntieri b'saħħithom u adulti infettati b'HIV-1. Il-bijodisponibilità assoluta fi 12-il adult b'saħħithom, wara li nġhataw doża waħda kienet ta' 93 ± 9% (SD medja) għal pillola ta' 50 mg u ta' 91 ± 8% għal soluzzjoni orali. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' nevirapine kienet ta' 2 ± 0.4 µg/ml (7.5 µM) u li ntlahqet f'4 sigħat wara li nġhatat doża waħda ta' 200 mg. Wara doži multipli, l-ogħla konċentrazzjoniet ta' nevirapine jidhru li jżiedu b'mod lineari meta doża tkun minn 200 sa 400 mg/kuljum. Skont *data* pubblikata fuq 20 pazjent infettati b'HIV, l-valur C_{max} ta' nevirapine waqt ekwilibriju kien ta' 5.74 µg/ml (5.00-7.44) u ta' C_{min} kien ta' 3.73 µg/ml (3.20-5.08), b'AUC ta' 109.0 h·µg/ml (96.0-143.5), meta nġhataw ammont ta' 200 mg nevirapine. Informazzjoni oħra pubblikata taqbel ma' dawn il-konkluzjonijiet. Effikaċja fit-tul tidher l-aktar f'pazjenti li l-anqas livelli ta' nevirapine huma aktar minn 3.5 µg/ml.

Distribuzzjoni: Nevirapine huwa lipofiliku u f'kundizzjonijiet ta' pH fiżjoloġiku ma jiġiex ijonizzat. Wara injezzjoni ġol-vina f'adulti b'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{dss}) ta' nevirapine kien ta' 1.21 ± 0.09 l/kg. Dan ifisser li nevirapine huwa mifrux sew fil-bniedem. Nevirapine jaqsam mingħajr xkiel is-sekonda, kif ukoll jgħaddi għal ġol-halib tas-sider. Madwar 60% tan-nevirapine jehel mal-proteini tal-plażma b'konċentrazzjoni fil-plażma minn 1 - 10 µg/ml. Il-konċentrazzjoni ta' nevirapine fil-fluwidu ċerebrospinali tal-bniedem (n = 6) kien 45 % (±5 %) tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma; dan l-ammont huwa kważi l-istess ta' l-ammont tal-frazzjoni li mhux mwahħal ma' proteini tal-plażma.

Bijottransformazzjoni u eliminazzjoni: Studji fil-bniedem *in vitro* kif ukoll fil-laboratorju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li nevirapine jiġi mibdul f'diversi metaboliti idrossilatati, permezz tas-sistema P450. Studji fil-laboratorji fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem juru li nevirapine jiġi ossidat permezz ta' isoenzimi tat-tip CYP 3A, li jagħmlu parti mis-sistema taċ-ċitokroma P450. Għalkemm jista' jkun li isoenzimi oħrajn għandhom rwol sekondarju. Studju dwar il-bilanċ tal-massa u l-eliminazzjoni ta' nevirapine sar fuq tmin irġiel voluntiera f'saħħithom li nġhataw doži biex jilhqut stat stabbli ta' ekwilibriju. Dawn id-doži kienu ta' 200 mg nevirapine darbtejn kuljum u wara doża waħda ta' 50 mg nevirapine li kien radjutikkettat b'¹⁴C-nevirapine. Madwar 91.4 ± 10.5% tad-doża radjutikkettata kienet irkuprata.

L-awrina (81.3 ± 11.1%) kienet l-akbar rotta ta' l-eliminazzjoni, meta mqabbla ma' l-ippurgar (10.1 ± 1.5%). Aktar minn 80% tar-radjuattività fl-awrina kienet magħmula minn metaboliti idrossilatati ikkongugati ma' glucuronide. Għaldaqstant il-metaboliżmu ta' ċitokroma P450, kongugazzjoni mal-glucuronide, u eliminazzjoni fl-awrina ta' dawn il-metaboliti ikkongugati mal-glucuronide huma r-rotot ewlenin ta' kif nevirapine jiġi mibdul fil-ġisem tal-bniedem u jiġi eliminat. Kien hemm biss ammont zgħir (< 5 %) ta' nevirapine (mhux mibdul) radjutikkettat fl-awrina (< 3% tad-doża totali). Dan jindika li l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-kliewi hija baxxa ħafna.

Instab li nevirapine jistimula l-produzzjoni ta' enzimi metabolici tas-sistema P450 li tinsab fil-fwied. Dan l-effett jikkaguna farmakokinetici karaterizzati b'zjieda ta' minn madwar 1.5 darbjet sa 2 fir-rata ta' eliminazzjoni tad-doza orali ta' nevirapine hekk kif waqt it-trattament jissokta minn doza wahda ta' 200-400 mg/jum ghal gimghat - erba gimghat. Minhabba din l-eliminazzjoni jkun hemm tnaqqis bl-istess mod fl-ahhar fazi ta' half-life ta' nevirapine fil-plazma, minn madwar 45 siegħa (doza wahda) sa madwar 25-30 siegħa wara dozi multipli ta' 200-400 mg/jum.

Indeboliment fil-kliwi: Il-farmakokinetika ta' doza wahda giet mqabbla f'23 pazjent li whud kellhom indeboliment fil-kliwi hafif ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderat ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) jew qawwi ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), jew f'pazjenti morda serjament bil-kliwi li htiegu dijaliżi. Tmin pazjenti kellhom kliwi normali ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Indeboliment (hafif, moderat, u qawwi) ma rrizulta fl-ebda bidla sinifikanti fil-farmakokinetika ta' nevirapine. Madankollu, pazjenti li kienu morda bl-ESRD li kienu jinhtiegu dijaliżi, kellhom tnaqqis ta' 43.5% fl-AUC ta' nevirapine, wara perijodu ta' gimgha fuq nevirapine. Kien hemm ukoll akkumulazzjoni ta' metaboliti idrossilatati ta' nevirapine fil-plazma. Dawn ir-riżultati juru li għandha tigi supplementata t-terapija b'nevirapine permezz ta' doza addizzjonali ta' 200 mg Viramune wara kull trattament ta' dijaliżi, biex jagħmel tajjeb għall-iżbilanc li jikkaguna d-dijaliżi fir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-gisem. Pazjenti li għandhom rata ta' CLcr ta' ≥ 20 ml/min m'għandhomx għalfejn jaggustaw id-doza ta' nevirapine.

Indeboliment fil-fwied: Sar studju ta' stadju fiss li qabbel 46 pazjent ma' fibrosi tal-fwied hafifa (n=17: Puntegħ Ishak 1-2), moderata (n=20; Puntegħ Ishak 3-4), jew qawwija (n=9; Puntegħ Ishak 5-6, Child-Pugh A fi 8 pti., mhux applikabbli għal puntegħ Child-Pugh 1) bhala kejl ta' indeboliment renali.

Il-pazjenti studjati kienu qed jircievu terapija antiretrovirali li fiha Viramune 200 mg darbtejn kuljum għal ta' lanqas 6 gimghat qabel ma ttiehdu l-kampjuni farmakokinetici, li damet sejra għal perijodu medjan ta' 3.4 snin. F'dan l-istudju, id-dispożizzjoni farmakokinetika għal doza multipla ta' nevirapine u l-hames metaboliti ossidattivi ma nbidlitx.

Madankollu, madwar 15% ta' dawn il-pazjenti b'fibrosi epatika kellhom koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' nevirapine 'l fuq minn 9,000 ng/ml (darbtejn l-aktar livell medju baxx). Pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jigu sorveljati b'kawtela għal evidenza ta' tossicita' ikkagunata mill-prodott medicinali.

Fi studju farmakokinetiku b'doza wahda ta' 200 mg nevirapine fuq pazjenti b'riżultat negattiv ta' HIV b'indeboliment epatiku hafif u moderat (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) zieda sinifikanti fl-AUC ta' nevirapine kienet osservata f'pazjent Child-Pugh B b'axxite li jissugerixxi li pazjenti b'funzjoni epatika u axxite li sejrjn għal aghar jistghu jkun f'riskju li qed jakkumulaw nevirapine fis-sistema tač-čirkolazzjoni. Peress li nevirapine jinduči l-metabolizmu tiegħu stess b'doza multipla, dan l-istudju b'doza wahda jista' ma jirriflettiex l-impatt ta' indeboliment epatiku fuq il-farmakokinetika ta' doza multipla (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru sesswali u anzjani

Fl-istudju multinazzjonali 2NN, sar sottostudju farmakokinetiku ta' popolazzjoni ta' 1077 pazjent li kien jinkludi 391 mara. Il-pazjenti nisa wrew rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine ta' 13.8% inqas mill-irgħiel. Din id-differenza mhix ikkonsiderata klinikament rilevanti. Peress li la l-piż tal-gisem u lanqas il-Body Mass Index (BMI) ma kellhom influwenza fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine, l-effett tal-gens ma jistax jigi spjegat bid-daqs tal-gisem. Il-farmakokinetika ta' nevirapine f'adulti b'HIV-1 ma tidhirx li tinbidel bl-età (fuq medda ta' 19-68 snin) jew razza (Suwed, Ispanici, jew Kawkaži). Nevirapine ma għiex spečifikament studjat f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Data rigward il-farmakokinetika ta' nevirapine kienet miksuba minn žewg sorsi ewlenin: studju pedjatriku ta' 48 gimgha (BI 1100.1368) li saret fl-Afrika t'Isfel li tinvolvi 123 HIV-1 pazjenti pożittivi

li huma inkonsapevoli li qed jieħdu mediċina antiretrovirali bejn l-etajiet ta' 3 xhur u 16-il sena; u analiżi konsolidata ta' ħames protokollu tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) li kellhom 495 pazjent bejn l-etajiet ta' 14-il jum u 19-il sena.

Data farmakokinetika fuq 33 pazjent (età mifruxa bejn 0.77 – 13.7 sena) fil-grupp ta' kampjuni intensivi wriet li r-rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine żdiedet meta l-età żdidet b'mod konsistenti ma' żjieda fl-erja superfiċjali korporali. Dożi ta' nevirapine ta' 150 mg/m² BID (wara ġimagħtejn jingħataw b'150 mg/m² QD) rriżultaw f'medja ġeometrika jew f'konċentrazzjonijiet minimi medji ta' nevirapine ta' bejn 4-6 µg/ml (kif immirata minn *data* ta' adulti). Barraminhekk, il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nevirapine osservati kienu komparabbli fiż-żewġ metodi.

L-analiżi konsolidata ta' protokollu 245, 356, 366, 377, u 403 tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) ippermettew għall-evalwazzjoni ta' pazjenti pedjatri li għandhom anqas minn 3 xhur (n=17) reklutati f'dawn l-istudji ta' PACTG. Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine fil-plażma osservati kienu fi ħdan il-firxa osservata għal adulti u l-kumplament tal-popolazzjoni pedjatra, imma kienu aktar varjabbli bejn pazjenti, partikolarment fit-tieni xahar ta' età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, ħlief dawk osservati fl-istudji kliniċi. Fi studji dwar il-kancerogeniċità, instab li nevirapine jikkaguna tumuri fil-fwied tal-firien u ġrieden. Dawn ir-riżultati x'aktarx huma aktar relatati mal-fatt li nevirapine huwa sensitizzatur qawwi ta' l-enzini tal-fwied, u mhux minhabba mod t'azzjoni ġenotossika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose,
Lactose (bħala monohydrate)
Povidone K25,
Sodium starch glycolate,
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate.

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett tal-bidu tat-trattament

Strixxa ta' polyvinyl chloride (PVC)/aluminju magħmula minn bzieżaq singoli li timbotta (strixxa ta' 7 pilloli).

Kartun li fihom 2 strixxi (14-il pillola).

Pakketti ta' manteniment

Strixxa ta' polyvinyl chloride (PVC)/aluminju magħmula minn bzieżaq singoli li timbotta (strixxa ta' 10 pilloli).

Kartun li fihom 6 jew 12-il strixxa (60 jew 120 pillola).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/001 (60 pillola)
EU/1/97/055/003 (120 pillola)
EU/1/97/055/004 (14-il pillola)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 50 mg/5 ml suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' suspensjoni orali fiha 10 mg/ml ta' nevirapine (bħala hemihydrate).

Kull flixkun fiha 2.4 g ta' nevirapine (bħala hemihydrate) f'240 ml ta' Viramune suspensjoni orali

Eċċipjenti b'effett maġħruf

Kull ml ta' suspensjoni orali fiha 150 mg sukrosju, 162 mg sorbitol, 1.8 mg ta' methyl parahydroxybenzoate u 0.24 mg ta' propyl parahydroxybenzoate.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Suspensjoni orali omoġenja ta' lewn bajdani għal bajdani matt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Viramune huwa indikat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali ohra għat-trattament ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' kwalunkwe età infettati bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2).

L-aktar esperjenza miksuba b'Viramune hija meta jintuża ma' impedituri ta' l-enzima nucleoside reverse transcriptase (NRTI's). L-għażla ta' terapija sussegwenti wara Viramune għandha tkun ibbażżata fuq esperjenza klinika u testijiet ta' reżistenza (ara sezzjoni 5.1)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Viramune għandu jingħata minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament ta' infezzjonijiet ta' l-HIV.

Pożoloġija

Pazjenti minn 16-il sena 'l fuq

Id-doża rakkomandata ta' Viramune hi ta' 20 ml (200 mg) suspensjoni orali darba kuljum għal 14-il jum (dal-perijodu ta' introduzzjoni huwa meħtieġ għax instab li titnaqqas l-frekwenza li jitrabba raxx), segwit minn 20 ml (200 mg) suspensjoni orali darbtejn kuljum, flimkien ma' mill-anqas żewġ sustanzi anti-retrovirali.

Viramune jiġi wkoll f'pilloli ta' 200 mg għal pazjenti li għandhom 16-il sena jew aktar, jew għal tfal akbar, b'mod partikolari adolexxenti, li jiżnu 50 kg jew aktar jew li għandhom BSA hu akbar minn 1.25 m².

Jekk doża tigi rikonoxxuta bhal li ntesiet fi żmien 8 sigħat minn meta suppost li tkun ittiehdet, il-pazjent għandu jiehu d-doża li jkun nesa jiehu malajr kemm jista' jkun. Jekk doża tintesa tittiehed u jkunu għaddew iktar minn 8 sigħat minn meta suppost li tkun ittiehdet, il-pazjent għandu jiehu biss id-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Konsiderazzjonijiet dwar l-immaniġġjar tad-doża

Pazjenti li jkollhom raxx matul il-perjodu lead-in ta' 14-il jum ta' 200 mg/kuljum (4 mg/kg/kuljum jew 150 mg/m²/kuljum għal pazjenti pedjatriċi) m'għandux ikollhom id-doża tagħhom ta' Viramune miżjuda sakemm ir-raxx ikun fieq. Ir-raxx iżolat għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjoni 4.4). Il-kors ta' dożaġġ ta' 200 mg darba kuljum m'għandux jitkompla wara li jgħaddu 28 jum, u meta dan il-perjodu ta' żmien jgħaddi, wieħed għandu jfittex trattament alternattiv minhabba r-riskju possibbli ta' nuqqas ta' espożizzjoni u reżistenza.

Pazjenti li jwaqqfu d-dożaġġ b'nevirapine għal aktar minn 7 ijiem għandhom jibdew mill-ġdid il-kors ta' dożaġġ rakkomandat billi jużaw il-perjodu lead-in ta' ġimagħtejn.

Hemm tossiċitajiet li jeħtieġu l-interruzzjoni tat-terapija b'Viramune (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Nevirapine ma ġiex mistharreġ speċifikament fuq pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Indeboliment fil-kliewi

Huwa rakkomandat li għal pazjenti li għandhom problemi fil-kliewi li jinħtieġu d-dijalizi, 200 mg addizzjonali ta' nevirapine huma meħtieġa wara kull trattament ta' dijalizi. Pazjenti b'CL_{cr} ≥ 20 ml/min ma jinħteġux aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 5.2.

Indeboliment fil-fwied

Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever (Child-Pugh C ara sezzjoni 4.3). L-ebda aġġustament mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment epatiku minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża totali ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 400 mg għal kwalunkwe pazjent. Viramune jista' jingħata lil pazjenti pedjatriċi jew skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) jew skont il-piż tal-ġisem kif ġej:

Skont BSA bl-użu tal-formula ta' Mosteller, id-doża orali rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi tal-etajiet kollha hi ta' 150 mg/m² darba kuljum għal ġimagħtejn segwita minn 150 mg/m² darbtejn kuljum wara dak il-perjodu.

Kalkulazzjoni tal-volum ta' Viramune suspensjoni orali (50 mg/5 ml) meħtieġa għal doża lil pazjenti pedjatriċi fuq bażi ta' superfiċje tal-ġisem ta' 150 mg/m²:

Medda BSA (m ²)	Volum (ml)
0.08 – 0.25	2.5
0.25 – 0.42	5
0.42 – 0.58	7.5
0.58 – 0.75	10
0.75 – 0.92	12.5
0.92 – 1.08	15
1.08 – 1.25	17.5
1.25+	20

Formula Mosteller: $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Tul (cm) \times Piż (kg)}{3600}}$

Skont il-piż, id-doża orali rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom sa 8 snin hi ta' 4 mg/kg darba kuljum għal ġimagħtejn, segwita minn 7 mg/kg darbtejn kuljum wara dak il-perjodu. Għal pazjenti li jkollhom 8 snin u aktar, id-doża rakkomandata hi ta' 4 mg/kg darba kuljum għal ġimagħtejn segwita minn 4 mg/kg darbtejn kuljum wara dak il-perjodu.

Kalkulazzjoni tal-volum ta' Viramune suspensjoni orali (50 mg/5 ml) meħtieġa għal dożagġ lil pazjenti pedjatriċi wara l-perjodu lead-in ta' ġimagħtejn.

Medda ta' Piż (kg) għal pazjenti ta' < 8 snin fuq bażi ta' piż tal-ġisem li jkunu qed jirċievu 7 mg/kg.	Medda ta' Piż (kg) għal pazjenti ta' < 8 snin fuq bażi ta' piż tal-ġisem li jkunu qed jirċievu 4 mg/kg.	Volum (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

Il-pazjenti kollha ta' inqas minn 16-il sena li jkunu qed jirċievu Viramune suspensjoni orali, għandu jkollhom il-piż jew il-BSA tagħhom iċċekkja b'mod frekwenti biex jiġi evalwat jekk aġġustamenti fid-doża jkunux meħtieġa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Hu importanti li tingħata d-doża kollha mkejla ta' Viramune suspensjoni orali. Dan jista' jsir bil-ġajjn ta' siringa għall-ġhoti tal-medicina. Jekk jintuża strument alternattiv għal kejl (eż. tazza biex tkejjel jew kuċċarina għal doži ikbar), dan għandu jitlaħlaħ sewwa bl-ilma u t-tlaħliħ għandu jingħata lill-pazjent ukoll. Viramune jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti mill-ġdid lil pazjenti li kien meħtieġ li jwaqqfuh b'mod permanenti minhabba raxx qawwi, raxx akkumpanjat b'sintomi oħrajn tal-ġisem, reazzjonijiet ipersensittivi, jew epatite klinika minhabba nevirapine.

Pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-fwied (Child-Pugh C) jew 'l ASAT jew ALAT > 5 ULN ta' qabel it-trattament sakemm il-linja ta' referenza bażi ASAT/ALAT tkun stabbli f' < 5 ULN.

L-ġhoti mill-ġdid lill-pazjenti li kellhom ASAT jew ALAT > 5 ULN waqt terapija b'nevirapine, u li kellhom mill-ġdid abnormalitàjiet fil-funzjoni tal-fwied meta reġġu ngħataw nevirapine (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti fl-istess hin ma' tahlitiet ta' hxejjex li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) minhabba r-riskju li jitnaqqsu l-livelli ta' koncentrazzjonijiet ta' plażma kif ukoll l-effetti kliniċi ta' nevirapine (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Viramune għandu jintuża biss ma' mill-anqas żewġ sustanzi anti-retrovirali oħra (ara sezzjoni 5.1).

Viramune m'għandux jintuża bħala l-uniku antiretrovirali attiv, peress li kull monoterapija ma' antiretrovirali wriet li tirriżulta f' rezistenza virali.

L-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament b'nevirapine huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-viċin biex jinkixfu sinjali li jistgħu jintwerew f'każijiet ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda li jistgħu jwasslu sal-mewt (li jinkludu każijiet ta' sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi tossika epidermali (TEN)) u każijiet ta' epatite serja/ insuffiċjenza tal-fwied.

L-ogħla riskju għal reazzjonijiet epatiċi u tal-ġilda jsehh fl-ewwel 6 ġimgħat tat-terapija. Madankollu, ir-riskju ta' kwalunkwe avveniment epatiku jkompli wara dan il-perijodu u l-monitoraġġ għandu jitkompla f'intervalli frekwenti. Sess femminili u għadd oghla ta' ċelluli CD4+ (>250/mm³ f'nisa adulti u >400/mm³ f'irġiel adulti) fil-bidu tat-terapija b'nevirapine f'pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied jekk il-pazjent ikollu HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma - i.e. konċentrazzjoni ta' 50 kopja/ml - fil-bidu tat-trattament b'nevirapine. Billi għet osservata epatotossicità serja u ta' periklu għall-ħajja fi studji kkontrollati u mhux ikkontrollati, il-biċċa l-kbira f'pazjenti b'ammont virali ta' HIV-1 ta' 50 kopja jew oghla fil-plażma, nevirapine m'għandux jinbada f'nisa adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 250/ċellula/mm³, jew f'irġiel adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 400 ċellula/mm³, li jkollhom HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma, hliet jekk il-benefiċċju jkun jiżboq ir-riskju.

F'xi każijiet, il-ħsara epatika kompliet minkejja t-twaqqif tat-trattament. Pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' epatite, reazzjoni tal-ġilda serja jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandhom iwaqqfu nevirapine u jfittxu evalwazzjoni medika minnufih. Nevirapine m'għandux jinbada mill-ġdid wara reazzjonijiet epatiċi u tal-ġilda serji jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3).

Id-doża għandha tittiehed kif suppost, speċjalment fl-ewwel perijodu ta' 14-il jum tal-medicina (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda qawwija u perikolużi, li jinkludu każijiet li waslu għal mewt, sehħew f'pazjenti li kienu trattati b'nevirapine, l-aktar fl-ewwel 6 ġimgħat ta' terapija. Dawn kienu jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, reazzjonijiet ta' ipersensittività kkaratterizzati b'raxx, sinjali fuq il-ġisem u problemi vixxerali. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib ħafna b'mod intensiv fl-ewwel 18-il ġimgħa tat-trattament. Huma għandhom ikunu osservati mill-qrib jekk jiżviluppaw raxx iżolat. Nevirapine għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti kemm-il darba l-pazjenti jsofru minn raxx qawwi jew raxx flimkien ma' sintomi oħrajn fil-ġisem (bħalma huma deni, infafet, leżjonijiet fil-ħalq, kongjuntivite, edema fil-wiċċ, uġiġh fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu), li jinkludu wkoll is-sindromu ta' Stevens-Johnson, jew nekroliżi epidermali tossika. Nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'kull pazjent li jiżviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (karatterizzata b'raxx u sintomi oħrajn fil-ġisem, problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija, u disfunzjoni renali), ara sezzjoni 4.4.

Meta nevirapine jingħata f'doži oghla minn dawk rakkomandati jista' jwassal għal żjieda fil-frekwenza u l-gravità tar-reazzjonijiet fuq il-ġilda, bħas-sindrome Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika.

Rabdomijolisi għet osservata f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' nevirapine.

Instab li meta jinghata wkoll prednisone (40 mg/jum waqt l-ewwel 14-il jum li jinghata Viramune) mhux talli ma jkunx hemm tnaqqis fl-inċidenza ta' raxx ikkaġunat minn nevirapine iżda jista' jkun assoċjat ma' żjieda fl-inċidenza u l-hruxija ta' raxx waqt l-ewwel 6 gimghat ta' terapija b'nevirapine.

Ġew stabbiliti xi fatturi li jżidu l-predispożizzjoni għal reazzjonijiet fuq il-ġilda. Dawn jinkludu meta d-dożagġ inizjali ta' 200 mg kuljum (4 mg/kg jew 150 mg/m² għall-pazjenti pedjatriċi) waqt l-ewwel perijodu tat-trattament ma jtkompliex, kif ukoll meta jkun hemm dewmien twil meta jiżviluppaw l-ewwel sintomi u jkun hemm konsulta medika. In-nisa jidhru li huma f'riskju oghla mill-irġiel li jiżviluppaw raxx, kemm jekk jieħdu nevirapine kif ukoll jekk ikunu taħt terapija minghajr nevirapine.

Pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li r-raxx huwa tossiċità ewlenija ta' nevirapine. Għandhom jinghataw parir biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih meta jkollhom xi raxx u jevitaw dewmien minn meta jkollhom l-ewwel sintomi sakemm issirilhom il-konsulta medika. Il-bičċa l-kbira ta' raxxijiet li huma marbuta ma' l-użu ta' nevirapine jiżviluppaw fl-ewwel 6 gimghat minn meta tinbeda t-terapija. Għalhekk il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati b' reqqa għal kull żvilupp ta' raxx waqt dal-perijodu. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir li jekk jiżviluppallhom raxx waqt l-ewwel ġimagħtejn fil-perijodu inizjali, m'għandhomx iżidu d-doża, sakemm ir-raxx jisparixxi. Il-programm b'doża ta' 200 mg darba kuljum m'għandux jibqa' għaddej għal aktar minn 28 jum f'liema punt trattament alternattiv għandu jinstab minhabba riskju possibbli għal nuqqas ta' espożizzjoni u reżistenza. Monitoraġġ b'reqqa f'pazjenti pedjatriċi huwa tassew essenzjali, b'mod partikolari fl-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament, imbilli dawn il-pazjenti jafu ma jindunawx jew ma jirrapportawx bħal kbar li għandhom reazzjoni tal-ġilda.

Kull pazjent li jiżviluppa raxx serju, jew kull raxx flimkien ma' sintomi oħrajn fil-ġisem bħal deni, infafet, feriti fil-ħalq, kongjuntivite, edema fil-wiċċ, uġiġħ fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu, għandu jwaqqaf il-prodott mediċinali u minnufih jitlob għal evalwazzjoni medika. Nevirapine m'għandux jerga jinghata mill-ġdid lil dawn il-pazjenti.

Jekk ikun hemm suspett li pazjenti żviluppaw raxx minhabba nevirapine, għandu jsirilhom testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied. Pazjenti li jkollhom riżultati minn moderati sa għoljin (ASAT jew ALAT > 5 ULN) għandhom jieqfu b'mod permanenti milli jieħdu nevirapine.

Nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem u m'għandhux jerga' jintuża jekk ikun hemm xi reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, ikkaratterizzata minn raxx b'sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralgja, uġiġħ fil-muskoli, limfadenopatija, jew problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija, u nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet fil-fwied

Tossiċità serja tal-fwied u li hija gravi tista' tkun fatali, li tinkludi epatite fulminanti fatali grat f'pazjenti trattati b'nevirapine. L-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib. L-oghla riskju għal reazzjonijiet tal-fwied huwa l-aktar fl-ewwel 6 ġimghat ta' terapija. Madankollu r-riskju jissokta wara dan il-perijodu u l-monitoraġġ għandu jibqa' fuq frekwenza spissa waqt it-trattament.

Rabdomijolisi ġiet osservata f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' nevirapine.

Żjieda fil-livelli ASAT jew ALAT > 2.5 ULN, u/jew ko-infezzjoni b'epatite B u/jew Ċ, fil-bidu ta' terapija anti-retrovirali huma kollha fatturi assoċjati ma' żjieda fir-risku ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied, ġeneralment waqt kull terapija anti-retrovirali, inklużi dawk li jużaw nevirapine.

Il-ġens feminil u għadd ta' CD4 oghla fil-bidu tat-terapija b'nevirapine f'pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet epatiċi avversi. In-nisa għandhom riskju tliet darbiet oghla mill-irġiel li jiżviluppaw problemi sintomatiċi fil-fwied, u ta' spiss assoċjati ma raxx (5.8 % kontra 2.2%) u pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat taż-żewġ sessi li

jkollhom HIV-1 RNA li jista' jiġi osservat fil-plażma b'għadd akbar ta' CD4 mal-bidu tat-terapija b'nevirapine huma f'riskju oġġla ta' każijiet sintomatiċi epatiċi b'nevirapine. Minn analiżi retrospettiva ta' pazjenti fil-biċċa l-kbira tagħhom b'ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma ta' 50 kopja/ml jew oġġla, nisa b'għadd ta' ċelluli CD4 >250 ċelluli/mm³ kellhom riskju 12-il darba akbar li jkollhom reazzjonijiet sintomatiċi epatiċi avversi meta mqabbla ma' nisa b'livelli ta' ċelluli CD4 <250 ċelluli/mm³ (11.0% kontra. 0.9%). Riskju akbar kien osservat f'irġiel b'HIV-1 RNA li jista' jiġi osservat fil-plażma u li kellhom l-għadd ta' ċelluli CD4 >400 ċelluli/mm³ (6.3% kontra 1.2%) meta mqabbla ma' dawg l-irġiel li għandhom l-għadd ta' ċelluli CD4 <400 ċelluli/mm³. Fi studji kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali u multi-koorti ta' pazjent irġiel u nisa li kienu ttrattati fil-passat li kellhom ammont virali ta' HIV-1 li ma setax jiġi osservat fil-bidu tat-trattament b'Viramune, din iż-żieda fir-riskju għal tossiċità bbażat fuq limiti tal-għadd ta' CD4 ma ġietx osservata f'pazjenti b'ammont virali fil-plażma li ma jistax jiġi osservat (i.e. < 50 kopja/ml).

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li reazzjonijiet fil-fwied huma riżultat ta' tossiċità qawwija minn nevirapine, li tinħtieġ osservazzjoni mill-qrib fl-ewwel 18-il ġimgħa. Għandhom ikunu wkoll infurmati li jekk jiżviluppaw sintomi ta' epatite, dan għandu jwassalhom biex iwaqqfu nevirapine minnufih u ifittxu għal evalwazzjoni medika, li għandha tinkludi testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied.

Monitoraġġ tal-fwied

Għandhom jitwettqu testijiet kimiċi kliniċi li jinkludu testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied qabel ma tinbeda t-terapija b'nevirapine u f'intervalli xierqa matul it-terapija.

Ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm riżultati abnormali f'testijiet tal-fwied meta ngħata nevirapine. Xi wħud minn dawn saru fl-ewwel ftit ġimgħat ta' terapija.

Żjieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied mingħajr sintomi, ġew irrapportati kemm-il darba u mhux neċessarjament huma kontra-indikazzjoni għal użu ta' nevirapine. Żjieda fil-livell ta' GGT mingħajr sintomi mhux kontra-indikazzjoni biex titkompla t-terapija.

Monitoraġġ ta' testijiet tal-fwied għandhom isiru kull ġimagħtejn fl-ewwel xahrejn ta' trattament, fit-3 xahar u wara dan jibqgħu sejrin b'mod regolari. Dawn jibqgħu jsiru kemm-il darba l-pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi li huma suġestivi li hemm epatite jew/u ipersensittività.

Jekk l-għadd ASAT jew ALAT ≥ 2.5 ULN qabel jew waqt it-trattament, it-testijiet ta' fwied iridu jiġu ssorveljati aktar ta' spiss waqt il-visti regolari fil-klinika. Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom l-għadd ASAT jew ALAT > 5 ULN sakemm il-linja ta' referenza bażi ASAT/ALAT tiġi stabbli < 5 ULN (ara sezzjoni 4.3).

Kemm it-tobba kif ukoll il-pazjenti għandhom ikunu attenti ħafna għal sinjali prodromali jew riżultati ta' epatite, bħal anoreksja, dardir, suffejra, bilirubinurja, purgar akoliku, epatomegalija jew sensitività fil-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih kemm-il darba jkollhom dawn is-sinjali.

Jekk waqt it-trattament l-għadd ASAT jew ALAT jizzied għal > 5 ULN, nevirapine irid jiġi mwaqqaf minnufih. Jekk l-għadd ASAT u ALAT imur lura għal linja bażi ta' riferiment u jekk il-pazjent ma juri l-ebda sinjal kliniku jew sintomu kostituzzjonali ta' l-epatite, raxx, sintomi oħrajn fil-ġisem, jew riżultati oħrajn li jagħtu ħjiel ta' xi organu mhux jaħdem tajjeb, jista' jkun possibbli li jerga' jingħata nevirapine, skond il-każ, fid-doża tal-bidu li hi ta' 200 mg/jum għal 14-il jum u wara tiżdied għal 400 mg/jum. F'dawn il-każijiet ikun meħtieġ li jkun hemm żjieda fil-frekwenza ta' monitoraġġ tal-fwied. Jekk jirriżulta li l-funzjoni tal-fwied tkun abnormali, nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Jekk tiżviluppa epatite klinika li tkun ikkaratterizzata minn anoreksja, tqallih, rimettar, icterus FLIMKIEN MA' riżultati fil-laboratorju (bħal abnormalità moderata jew qawwija fil-funzjoni tal-fwied, eskluż il-GGT)), nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem. Viramune m'għandux jerga' jingħata lil pazjenti li waqqfuh b'mod permanenti minħabba epatite klinika ikkaġunata b'nevirapine.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viramune għandhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti li għandhom problemi tal-fwied fl-isfond li huma sinifikanti. Viramune huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom indeboliment qawwi fil-fwied (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.3). Riżultati farmakokinetiċi jissuġerixxu li kawtela għandha tiġi eżerċitata meta nevirapine jingħata lil pazjenti li għandhom problemi moderati tal-fwied (Child-Pugh B). Pazjenti li jsofru b'mod kroniku minn epatite B jew Ċ, u li jkunu qegħdin taħt terapija anti-retrovirali kombinata, huma aktar predisposti għal reazzjonijiet qawwija jew fatali tal-fwied. Jekk fl-istess waqt tkun qed tingħata terapija anti-virali kontra l-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok ara l-informazzjoni rilevanti ta' dawn il-mediċini.

Pazjenti li diġà jsofru minn mard tal-fwied, bħal epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' abnormalitajiet fil-fwied meta jingħataw terapija anti-retrovirali kkombinata. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati skond il-prattika standard. Għandu jiġi kkunsidrat li t-trattament jiġi interrot jew imwaqqaf kemm-il darba jkun hemm xhieda li l-fwied jkun qed jimrad aktar.

Twissijiet oħra

Profilassi ta' wara l-espożizzjoni: epatotossicità serja, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied li tkun teħtieġ trapjantar, ġiet rapportata f'individwi mhux infettati b'HIV li qed jirċievu dożi multipli ta' Viramune bħala profilassi ta' wara l-espożizzjoni (PEP), fużu mhux approvat. L-użu ta' Viramune ma ġiex evalwat fi hdan grupp speċifiku ta' PEP, speċjalment f'terminu ta' trattament fuq tul taż-żmien u għalhekk huwa skorraġġit b'mod qawwi.

Terapija kkombinata li fiha nevirapine mhix trattament kurattiv fuq pazjenti infettati b'HIV-1; il-pazjenti jistgħu jibqgħu jkomplu jimirdu b'infezzjoni avvanzata ta' HIV-1, kif ukoll b'infezzjonijiet opportunistiċi.

Metodi ta' kontroll ta' twelid fejn jintużaw l-ormoni, li mhumiex Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) m'għandhomx jintużaw bħala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni minn nisa li jkunu fuq Viramune, peress li nevirapine jista' jbaxxi l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. Għal din ir-raġuni, u biex jitnaqqas ir-riskju tal-firxa ta' HIV, l-użu ta' kontraċettivi li jostakolaw fiżikament (eż. kondoms) huma rakkomandati. Barra dan, għandu jkun osservat l-effett

terapewtiku ta' dan meta jinghataw ormoni terapewtiċi ta' wara l-menopawża waqt li jinghata nevirapine.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza soda li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Fi studji klinici, Viramune ġie assoċjat ma' zieda fl-HDL kolesterol u titjib globali fil-proporzjon ta' total għal kolesterol mal-HDL kolesterol. Madankollu, fin-nuqqas ta' studji speċifiċi, l-impatt kliniku ta' dawn ir-riżultati mhux magħruf. Barra minn hekk, ma ntweriex li Viramune jikkawża disturbi tal-glukożju.

Osteonekrosi: Għalkemm l-etjoloġija hi kkonsiderata bħala multi-fattorzjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-piż korporali oġhla), każijiet ta' osteonekrosi ġew rapportati partikolarment f'pazjenti li għandhom marda ta' HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kongunta (CART). Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex ifittxu l-għajnuna medika jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, il-ġogi jhossuhom iebes jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja: F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tibda tinghata t-terapija anti-retrovirali kongunta (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi li jistgħu jikkawgunaw kundizzjonijiet klinici serji, jew jaggravaw is-sintomi. Ġeneralment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel f'it ġinghat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet mikobatterjoloġiċi ġenerali jew/u iffokati u pneumonja Pneumocystis jirocevi. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u t-trattament għandu jinghata kif meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Id-data farmakokinetika disponibbli tissuġerixxi li l-użu ta' nevirapine flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat. Flimkien ma' dan, li tikkombina l-komposti li ġejjin ma' Viramune mhux rakkomandat: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (flimkien ma' cobicistat), atazanavir (flimkien ma' ritonavir), fosamprenavir (jekk ma jinghatax flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Granulocitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess ħin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu doża oġhla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikolari dawk b'mard avvanzat bl-HIV, għandhom zieda fir-riskju ta' granulocitopenija. F'dawn il-pazjenti, il-parametri ematoloġiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Sensittività eċċessiva

Sukrożju: Is-sopensjoni orali Viramune fiha 150 mg ta' sukrożju kull ml. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fruttożju, assorbiment hażin ta' glukożju-galattozju jew insuffiċjenza ta' sukrożju-isomaltase m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Sorbitol: Is-suspensjoni orali Viramune fiha 162 mg ta' sorbitol kull ml. Pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), m'għandhomx jieħdu/jinghataw dan il-prodott medicinali.

Methyl u propyl parahydroxybenzoates: Is-suspensjoni orali Viramune fiha methyl parahydroxybenzoate u propyl parahydroxybenzoate, li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi serji (possibilmment ittardjati),

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Nevirapine huwa induttur ta' CYP3A u potenzjalment ta' CYP2B6, b'induzzjoni massima li ssehh fi żmien 2-4 ġimgħat mill-bidu ta' terapija b'diversi doži.

Komposti li jużaw dan il-passaġġ metaboliku jista' jkollhom konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma meta jingħataw flimkien ma' nevirapine. Monitoraġġ kawt ta' l-effettività terapewtika ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn P450 hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' nevirapine.

L-assorbiment ta' nevirapine mhuwiex affettwat bl-ikel, antaċidi jew prodotti mediċinali li huma fformulati b'sustanza ta' bafer alkalina.

Id-*data* dwar l-interazzjonijiet hu pprezentat bħala valur ġeometriku medju b'intervall ta' kunfidenza ta' 90% (90% CI) kull meta dawn il-valuri kienu disponibbli. ND - Mhux Stabbilit, ↑ = Żdied, ↓ = Tbxaxxa, ↔ = Ebda Effett

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antiretrovirali		
<i>NRTIs</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Didanosine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Emtricitabine	Emtricitabine mhuwiex inibitur ta' enzimi umani ta' CYP 450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Abacavir	F'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, abacavir ma inibixxiex isoformi ta' ċitokrom P450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Lamivudine 150 mg BID	Ma deheru l-ebda bidliet fit-tneħħija apparenti għal lamivudine u għall-volum tad-distribuzzjoni, li jissuġġerixxi li m'hemmx effett ta' induzzjoni ta' nevirapine fuq it-tneħħija ta' lamivudine.	Lamivudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Stavudine: 30/40 mg BID	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ND Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: meta tqabbel ma' kontrolli storiċi, il-livelli deheru li ma tbiddlux.	Stavudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.

Tenofovir 300 mg QD	<p>Il-livelli ta' tenofovir fil-plażma baqgħu l-istess meta ngħataw flimkien ma' nevirapine.</p> <p>Il-livelli ta' nevirapine fil-plażma ma nbiddlux bl-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir.</p>	Tenofovir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Zidovudine 100-200 mg TID	<p>Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C_{min} ND Zidovudine C_{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04)</p> <p>Nevirapine: Zidovudine ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi tiegħu.</p>	<p>Zidovudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża</p> <p>Granuloċitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess hin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu doži oghla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikulari daww b'mard avvanzat bl-HIV, għandhom zieda fir-riskju ta' granuloċitopenija. F'dawn il-pazjenti, il-parametri ematoloġiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.</p>
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	<p>Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)</p>	Mhux rakkomandat li efavirenz u Viramune jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4), minħabba tossiċità adittiva u ebda siwi f'termini tal-effikaċja ta' ebda mill-NNRTI waħedhom (għar-riżultati tal-istudju 2NN, ara sezzjoni 5.1).
Etravirine	L-użu fl-istess hin ta' etravirine ma' nevirapine jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' etravirine u t-telf tal-effett terapewtiku ta' etravirine.	L-ghoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ghoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1.02 (0.85–1.24) (meta mqabbel ma' 300/100mg minghajr nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C_{max} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C_{min} ↑ 1.17 (1.09–1.25)</p>	Mhux rakkomandat li atazanavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' Viramune (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C_{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C_{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)</p>	Darunavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien minghajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C_{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)</p>	Mhux rakkomandat li fosamprenavir jingħata flimkien ma' Viramune jekk fosamprenavir ma jingħatax flimkien ma' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien minghajr l-ebda aġġustamenti fid-doża
Lopinavir/ritonavir (kapsuli) 400/100 mg BID	<p><u>Pazjenti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C_{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C_{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)</p>	Żieda fid-doża ta' lopinavir/ritonavir għal 533/133 mg (4 kapsuli) jew 500/125 mg (5 pilloli b'100/25 kull waħda) darbtejn kuljum mal-ikel hi rakkomandata flimkien ma' Viramune. Aġġustament fid-doża ta' Viramune mhux meħtieġ meta jingħata flimkien ma' lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (soluzzjoni orali) 300/75 mg/m ² BID	<u>Pazjenti pedjatriċi:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Għal tfal, għandu jiġi kkunsidrat li d-doża ta' lopinavir/ritonavir tiżdied għal 300/75 mg/m ² darbtejn kuljum mal-ikel meta tingħata flimkien ma' Viramune, partikolarment f'pazjenti li huma suspettati li għandhom suxxettibilità mnaqqa għal lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: L-għoti flimkien ma ritonavir ma jwassal għal ebda bidla klinikament rilevanti fil-livelli ta' nevirapine fil-plażma.	Ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Saquinavir/ritonavir	Id- <i>data</i> limitata disponibbli b'kapsula ta' ġell artab ta' saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir ma tindika l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir u nevirapine	Saquinavir/ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' din il-medicina meta tingħata mal-oħra. Id- <i>data</i> limitata disponibbli minn studju ta' fażi IIa f'pazjenti infettati bl-HIV wera tnaqqis mhux klinikament sinifikanti ta' 20% fis-C _{min} ta' TPV.	Tipranavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMPEDITURI TAD-DHUL		
Enfuvirtide	Minhabba l-passaġġ metaboliku mhux mistenni li jkun interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti bejn enfuvirtide u nevirapine.	Enfuvirtide u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6 -1.55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94-2.52) meta mqabbla ma' kontrolli storiċi Il-koncentrazzjonijiet ta' nevirapine ma tkejlux u mhux mistenni li jkun hemm xi effett.	Maraviroc u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

IMPEDITURI TA' INTEGRASE		
Elvitegravir/ cobicistat	L-interazzjoni ma gietx studjata. Cobicistat, inibitur ta' citokrom P450 3A, jinibixxi b' mod sinifikanti l-enzimi tal-fwied, kif ukoll passagġi metabolici oħrajn. Għalhekk, l-għoti flimkien x'aktarx li se jirriżulta f'livelli mibdula ta' cobicistat u Viramune fil-plażma.	L-għoti flimkien ta' Viramune ma' elvitegravir flimkien ma' cobicistat mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	L-ebda <i>data</i> klinika mhi disponibbli. Minhabba l-passagġ metaboliku ta' raltegravir mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet.	Raltegravir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
ANTIBIJOTIĊI		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86) AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) għal metabolit 14-OH clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0.68-1.49) għal metabolit 14-OH clarithromycin C _{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) għal metabolit 14-OH clarithromycin Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C _{min} ↑ 1.28 Nevirapine C _{max} ↑ 1.24 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.	L-espożizzjoni ta' clarithromycin tnaqqset b' mod sinifikanti, l-espożizzjoni għal metabolit 14-OH żdiedet. Peress li l-metabolit attiv ta' clarithromycin għandu attività mnaqqsa kontra l- <i>kumpless intracellulari ta' Mycobacterium avium</i> , l-attività globali kontra l-patoġenu tista' tinbidel. Alternattivi għal clarithromycin, bħal azithromycin għandhom jiġu kkunsidrati. Monitoraġġ mill-qrib għal abnormalitajiet tal-fwied hu rakkomandat.
Rifabutin 150 jew 300 mg QD	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C _{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C _{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68) Ġie rrapportat li kien hemm żjeda mhix klinikament rilevanti fit-tneħħija apparenti ta' nevirapine (b'9%) meta mqabbel ma' <i>data</i> storika	Ma deher l-ebda effett sinifikanti fil-parametri PK medji ta' rifabutin u Viramune. Rifabutin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża. Madankollu, minhabba l-varjabilità għolja bejn pazjent u ieħor, xi pazjenti jistgħu jhossu żidiet kbar fl-espożizzjoni għal rifabutin u jistgħu jkunu f'riskju oghla għal tossicità minn rifabutin. Għalhekk għandha tintuża l-kawtela meta dan jingħata ma' medicina oħra.

Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C _{min} ↓ 0.32 Nevirapine C _{max} ↓ 0.50 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.	Mhux rakkomandat li rifampicin jingħata flimkien ma' Viramune (ara sezzjoni 4.4). Tobba li jeħtiegu jittrattaw pazjenti ko-infettati bit-tuberkolozi u li qed jużaw kors maħsub li fih Viramune jistgħu jikkunsidraw li jjaġġtu rifabutin fl-istess ħin minflok.
ANTIFUNGALI		
Fluconazole 200 mg QD	Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C _{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C _{max} ↔ 0.92 (0.85-0.99) Espożizzjoni għal Nevirapine: ↑100% meta mqabbel ma' tagħrif storiku meta nevirapine ngħata waħdu.	Għandha tintuża l-kawtela jekk il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minħabba r-riskju ta' żieda fl-espożizzjoni għal Viramune.
Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C _{min} ↓ 0.13 Itraconazole C _{max} ↓ 0.62 Nevirapine: ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' nevirapine.	Aġġustament biex tingħata doża oġġla ta' itraconazole għandu jiġi kkunsidrat meta ż-żewġ sustanzi jingħataw flimkien.
Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C _{min} ND Ketoconazole C _{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Livelli ta' nevirapine fil-plażma: ↑ 1.15-1.28 meta mqabbla ma' kontrolli storiċi.	Mhux rakkomandat li ketoconazole u Viramune jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).
ANTIVIRALI GĦAL EPATITE B U Ċ KRONIKA		
Adefovir	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajjef ta' nevirapine minn adefovir (ara sezzjoni 5.1), dan ma ġiex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhuwiex mistenni. Adefovir ma influwenzax kwalunkwe mill-isoformi komuni ta' CYP magħrufa li huma involuti fil-metaboliżmu tal-mediċina tal-bniedem u jiġi eliminat mill-kliewi. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u ohra mhi mistennija.	Adefovir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Entecavir	Entecavir mhuwiex substrat, induttur jew inibitur tal-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' entecavir, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Entecavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Interferons (pegylated interferons alfa 2a u alfa 2b)	Interferons m'għandhom l-ebda effett magħruf fuq CYP 3A4 jew 2B6. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Interferons u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Ribavirin	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajef ta' nevirapine minn ribavirin (ara sezzjoni 5.1), dan ma ġiex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhuwiex mistenni. Ribavirin ma jinibixxi l-enzimi ta' ċitokrom P450, u m'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li ribavirin jinduċi l-enzimi tal-fwied. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Ribavirin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Telbivudine	Telbivudine mhuwiex substrat, induttur jew inibitur tas-sistema ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' telbivudine, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Telbivudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
ANTAĊIDI		
Cimetidine	Cimentidine: ma deher l-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' cimetidine. Nevirapine $C_{min} \uparrow 1.07$	Cimetidine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
ANTITROMBOTIĊI		
Warfarin	L-interazzjoni bejn nevirapine u l-aġent antitrombotiku warfarin hi kumplessa, bil-potenzjal kemm ta' żidiet kif ukoll ta' tnaqqis fil-hin tal-koagulazzjoni meta jintużaw flimkien.	Monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' antikoagulazzjoni hu meħtieġ.

KONTRACETTIVI		
Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg kull 3 xhur	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C _{max} ↑ 1.20	L-ghoti flimkien ta' Viramune ma bidilx l-effetti tat-trażzin tal-ovulazzjoni ta' DMPA. DMPA u Viramune jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67 - 0.97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0.94 (0.79 - 1.12)	Kontraċettivi ormonali li jittiehdu mill-ħalq m'għandhomx jintużaw bħala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni f'nisa li qed jieħdu Viramune (ara sezzjoni 4.4). Dożi xierqa għal kontraċettivi ormonali (li jittiehdu mill-ħalq jew forom oħra ta' applikazzjoni) li mhumiex DMPA li jittiehdu flimkien ma' Viramune ma kinux stabbiliti fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70 - 0.93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0.84 (0.73 - 0.97)	
ANALĠESIĊI/OPJOJDI		
Dożi Individwali ta' Methadone lil Pazjenti	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31 - 0.51) Methadone C _{min} ND Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50 - 0.67)	Pazjenti li jkunu fuq il-methadone li jibdew it-terapija b'Viramune għandhom jiġu mmonitorjati għal evidenza ta' tiżmim, u d-doża tal-methadone għandha tiġi aġġustata kif suppost.
PRODOTTI MINN HXEJJEX		
St. John's Wort	Il-livelli ta' nevirapine fis-serum jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess hin tal-preparazzjoni ta' St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Dan minħabba l-induzzjoni minn enzimi tal-metaboliżmu tal-prodott mediċinali u/jew proteini tat-transport minn St. John's Wort.	Taħlitiet bi hxejjex li jkun fihom St. John's Wort u Viramune m'għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent diġà jkun qed jieħu St. John's Wort, iċċekkja l-livell ta' nevirapine u jekk possibbli l-livelli virali u waqqaf St. John's Wort. Il-livelli ta' nevirapine jistgħu jiżiedu malli St. John's Wort jitwaqqaf. Id-doża ta' Viramune jista' jkollha tiġi aġġustata. L-effett induttiv jista' jppersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tat-trattament b'St. John's Wort.

Tagħrif ieħor:

Metaboliti ta' nevirapine: Studju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem indika li l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine ma kienux affettwati bil-preżenza ta' dapsone, rifabutin, rifampicin, u trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole u erythromycin impedixxew b'mod sinifikanti l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jorhorgu tqal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu jorhorgu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi bhala l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni, għax nevirapine jista' jbaxxi l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini (ara sezzjonijiet 4.4 & 4.5).

Tqala

Bhalissa, it-tagħrif disponibbli għal nisa tqal juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid. Sal-lum, l-ebda tagħrif epidemjoloġiku ieħor mhux disponibbli. Ma għewx osservati effetti teratoġeniċi waqt studji li saru fuq firien u fniek tqal (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda studju ta' min joqgħod fuqu u b'kontrolli tajbin fuq nisa tqal. Nevirapine għandu jiġi preskritt b'kawtela lin-nisa tqal (ara sezzjoni 4.4). Peress li l-epatotossicità hija aktar frekwenti f'nisa li għandhom l-għadd taċ-ċelluli CD4 oġhla minn 250 ċellula/mm³ b'HIV-1 RNA li seta' jiġi osservat fil-plażma (50 kopja/ml jew aktar), dawn il-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati f'deċiżjoni terapewtika (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi ssostanzjat li l-assenza ta' zieda fir-riskju ta' tossicità kienet osservata f'nisa ttrattati fil-passat li jkunu qed jibdew trattament b'nevirapine b'ammont virali li ma jkunx jistax jiġi osservat (inqas minn 50 kopja/ml ta' HIV-1 fil-plażma) u għadd ta' ċelluli CD4 ta' iżjed minn 250 ċellula/mm³ japplika wkoll għal nisa tqal. L-istudji kollha li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali li kienu jindirizzaw din it-tema, speċifikament eskcludew lil nisa tqal, kien hemm nuqqas ta' rappreżentazzjoni ta' nisa tqal fi studji dwar koorti kif ukoll f'meta-analizzjiet.

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva, kienet osservata evidenza ta' indeboliment fil-fertilità fil-firien.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

M'hemm l-ebda studji speċifiċi dwar il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal għeja waqt it-trattament b'Viramune. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq karozza jew thaddem xi makkinarju. Jekk il-pazjenti jkollhom l-għeja, għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew it-thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rapportati ta' spiss waqt l-istudji kliniċi kollha li saru bit-terapija ta' Viramune, kienu: raxx, reazzjonijiet allergiċi, epatite, testijiet abnormali tal-funzjonament tal-fwied, tqallih, rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, għeja, deni, uġiġħ ta' ras u uġiġħ fil-muskoli.

L-esperjenza ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq uriet li l-aktar effetti mhux mixtieqa serji huma: is-sindromu ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika epidermali, epatite serja/ insuffiċjenza tal-fwied, u reazzjoni minhabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici li huma kkaratterizzati b'raxx u sintomi avversi fil-gisem bħad-deni, artalaġja, uġiġħ fil-muskoli, u limfodenopatija, kif ukoll problemi vixxerali bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija u disfunzjoni renali. L-ewwel 18-il ġimġha ta' trattament huwa perijodu kritiku li jehtieg monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Dawn li ġejjin huma reazzjonijiet avversi li setgħu seħħew minhabba t-teħid ta' Viramune. Il-frekwenzi msemmija huma stmata fuq riżultati kollettivament miġbura minn studji kliniċi għal reazzjonijiet avversi li għandhom x'jaqsmu ma' trattament b'Viramune.

Il-frekwenza hija mfissra permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) rari ħafna ($< 1/10,000$)

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni granuloċitopenija
Mhux komuni anemija

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni sensitività eċċessiva (li tinkludi reazzjoni anafilattika, anġjoedema, urtikarja)
Mhux komuni reazzjoni anafilattika
Rari reazzjoni minhabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici

Disturbi tas-sistema nervuza

komuni uġiġħ ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni nawseja, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dijarea

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni epatite (li tinkludi epatotossicità severa ta' periklu għall-ħajja) (1.9%)
Mhux komuni suffeġra
Rari epatite fulminanti (li tista' tkun fatali)

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni ħafna raxx (12.5%)
Mhux komuni Sindromu ta' Stevens Johnson/ nekrolisi epidermali tossika (li tista' tkun fatali) (0.2%), anġjoedema, urtikarja

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux komuni artralġja, uġiġħ tal-muskoli

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni deni, għeja

Investigazzjonijiet

Komuni test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (żieda f'alanine aminotransferase; żieda fi transaminases; żieda f'aspartate aminotransferase; żieda f'gamma-glutamyltransferase; żieda fl-enzimi tal-fwied; ipertransaminasemija)
Mhux komuni tnaqqis tal-phosphorus fid-demem; żieda fil-pressjoni tad-demem

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fi studju 1100.1090, li minnu ġew riċevuti l-maġġoranza ta' avvenimenti avversi (n=28), il-pazjenti fuq il-placebo kellhom inċidenza oġhla ta' avvenimenti ta' granuloċitopenija (3.3%) milli minn pazjenti fuq nevirapine (2.5%).

Reazzjoni anafilattika ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali. Il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal nevirapine fi studji kliniċi kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (n=2,718).

Tnaqqis tal-phosphorus fid-demm u žieda fil-pressjoni tad-demm ġew osservati fi studji kliniċi bl-ghoti flimkien ta' tenofovir/emtricitabine.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew rapportati wkoll meta nevirapine intuża flimkien ma' sustanzi anti-retrovirali oħra: pankreatite, newropatija periferika u tromboċitopenija. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma komunament assoċjati ma' mediċini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jseħħu meta nevirapine jiġi użat flimkien ma' mediċini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabbli li dawn il-kazijiet isehħu minhabba trattament b'nevirapine. Sindromi ta' falliment epatiku u renali ġew rapportati rarament b'terapija ta' kombinazzjoni.

F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Kazijiet ta' osteonekrosi ġew irrappurtati, partikolarment f'pazjenti li ġeneralment għandhom predispożizzjonijiet magħrufa, mard ta' l-HIV avanzat jew huma esposti fuq tul taż-żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Il-ġilda u t-tessuti ta' taht il-ġilda

L-aktar tossiċità klinika komuni ta' nevirapine hija raxx. Skond studji b'kontrolli, ir-raxx jaqbad lil 12.5% ta' pazjenti li jużaw Viramune ma' mediċini oħrajn.

Ir-raxxijiet huma normalment minn ħfief sa moderati, li jikkonsisti minn infafet kutaneji eritematiċi makulopapulari bi jew bla prurite, u li ssibhom fit-tronk, il-wieċ, jew fl-estremitàjiet tal-ġisem. Ġew rapportati sensitività eċċessiva (reazzjoni anafilattika, anġjoedema u urtikarja). Ir-raxxijiet jiżviluppaw waħedhom, jew ma' reazzjoni minhabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi fejn ikun hemm diversi sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralġja, uġiġħ ta' muskoli u limfadenopatija, kif ukoll problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granuloċitopenija u problemi fil-kliwi.

Kien hemm pazjenti li ġew trattati b'nevirapine u kellhom reazzjonijiet tal-ġilda qawwija jew li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja, inklużi s-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN). Ġew rapportati wkoll kazijiet fatali ta' SJS, TEN u reazzjoni minhabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi. Fil-biċċa l-kbira, ir-raxxijiet qawwija ġraw wara l-ewwel 6 ġimġat ta' trattament b'xi wħud mill-pazjenti kellhom bżonn jinżammu l-isptar waqt li pazjent wiehed kellu bżonn kirurġija (ara sezzjoni 4.4).

Il-fwied u s-sistema bilarja tal-marrara

L-aktar abnormalitajiet komuni li jirriżultaw minn testijiet tal-laboratorju huma żjidiet fil-fatturi mkejla permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs), li jinkludu ALAT, ASAT, GGT, bilirubin totali u alkaline phosphatase. Iż-żjieda fil-GGT mingħajr sintomi oħrajn, hija l-aktar komuni. Ġew irrappurtati kazijiet ta' suffejra. Kien hemm kazijiet ta' pazjenti li użaw nevirapine u qabdhom epatite (qawwija u ta' periklu għal hajja minhabba tossiċità għal fwied; kif ukoll epatite fulminanti fatali). L-aħjar previżjoni ta' problema serja tal-fwied kienet meta jkun hemm il-linja ta' riferiment bażi elevata fir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied. L-ewwel 18-il ġimġa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Minn esperjenza minn studju kliniku msejjes fuq 361 pazjent tifel u tifla li l-maġġoranza tagħhom irċewew trattament ta' kombinazzjoni b'ZDV u/jew ddI, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni għal nevirapine kienu bħal dawk osservati fl-adulti. Granuloċitopenija kienet osservata aktar frekwentament fit-tfal. Fi studju kliniku *open-label* (ACTG 180) granuloċitopenija assessjata bħala relatata mal-prodott mediċinali sehhet f'5/37 (13.5%) pazjent. F'ACTG 245, studju double-blind li sar bi placebo bħala kontroll, il-frekwenza ta' granuloċitopenija relatata mal-prodott mediċinali kienet ta' 5/305 (1.6%). F'din il-popolazzjoni ġew irrapportati każijiet iżolati ta' sindromu ta' Stevens-Johnson jew sindromu ta' transazzjoni Stevens-Johnson/ nekroliżi epidermali tossika.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' nevirapine. Kien hemm każijiet irrapportati ta' pazjenti li ħadu doża eċċessiva ta' Viramune minn 800 sa 6000 mg kuljum għal 15-il jum. Il-pazjenti qabadhom edema, eritema nodosum, għejja, deni, uġiġħ ta' ras, nuqqas ta' rqaq, dardir, infiltrament ġol-pulmuni, raxx, mejt, rimettar, żjieda fl-enzimi transaminases, u tnaqqis fil-piż korporali. Dawn l-effetti kollha telqu meta nevirapine twaqqaf.

Popolazzjoni pedjatrika

Każ wieħed ta' doża eċċessiva aċċidentali massiva f'tarbija tat-twelid kien rrapportat. Id-doża li nbelgħet kienet ta' 40 darba tad-doża rakkomandata ta' 2mg/kg/kuljum. Newtropenija u iperlaktatamija ħfief u iżolati kienu osservati, li spontanament sparixxew fi żmien ġimġha mingħajr l-ebda kumplikazzjonijiet kliniċi. Sena wara, l-iżvilupp tat-tarbija baqa' normali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antivirali għal użu sistemiku, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Kodiċi ATC: J05AG01.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Nevirapine huwa NNRTI ta' HIV-1. Nevirapine huwa impeditur mhux kompettitiv tal-HIV reverse transcriptase, imma m'għandux effett inibitorju bijoloġikament sinifikanti fuq HIV-2 reverse transcriptase jew fuq DNA polymerases tal-ewkarjote α , β , γ , jew δ .

Attività antivirali *in vitro*

Nevirapine kellu valur medjan ta' EC₅₀ (50% konċentrazzjoni inibitorja) ta' 63 nM fuq kampjuni minn panew ta' HIV-1 minn grupp M minn clades A, B, C, D, F, G, u H u l-għamliet rikombinanti li jiċċirkolaw (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG u CRF12_BF li jirreplikaw fiċ-ċelluli 293 tal-kilwa embrijonika umana. F'panew ta' 2,923 kampjun kliniku li prinċipalment kienu HIV-1 minn sottotip B, il-valur medju ta' EC₅₀ kien ta' 90 nM. Valuri simili ta' EC₅₀ huma miksuba meta l-attività antivirali ta' nevirapine tiġi mkejla f'ċelluli mononukleari, makrofagi derivati minn monoċiti jew f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi fid-demem periferali. Nevirapine ma kellux attività antivirali fil-koltura ta' ċelluli kontra kampjuni HIV-1 jew HIV-2 minn grupp O.

Nevirapine f'kombinazzjoni ma' efavirenz wera attivita' antagonistika qawwija kontra l-HIV-1 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5) u kien addittiv sa antagonistiku mal-inibitur tal-protease ritonavir jew l-inibitur fużjonali enfuvirtide. Nevirapine wera attivita' addittiva sa sinergistika kontra l-HIV-1 flimkien ma' l-inibituri ta' protease, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir u tipranavir, u l-NRTIs abacavir, didanosine emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir u zidovudine. L-attivita' kontra HIV-1 ta' nevirapine kienet antagonizzata bil-prodott mediċinali kontra l-HBV adefovir u bil-prodott mediċinali kontra l-HCV ribavirin *in vitro*.

Reżistenza

Kampjuni ta' HIV-1 b'suxxetibilita' mnaqqsa (100-250 darba) għal nevirapine tfaċċat fil-koltura ta' ċelluli. Analizi ġenotipika wriet mutazzjonijiet fil-ġene RT Y181C u/jew V106A ta' HIV-1 skont ir-razza tal-virus u r-razza ta' ċelluli użati. Iż-żmien sakemm tfaċċat ir-reżistenza għal nevirapine fil-koltura ta' ċelluli ma nbidlitx meta l-għażla kienet tinkludi nevirapine f'kombinazzjoni ma' diversi NNRTIs ohra.

L-analizi ġenotipika ta' kampjuni minn pazjenti inkonsapevoli għal antiretrovirali li esperjenzaw falliment viroloġiku (n=71) li qegħdin fuq nevirapine darba kuljum (n=25) jew darbtejn kuljum (n=46) f'kombinazzjoni ma' lamivudine u stavudine għal 48 ġimgħa wriet li kampjuni minn 8/25 u 23/46 pazjent, rispettivament, kien fihom wiehed jew aktar mis-sostituzzjonijiet li ġejjin assoċjati mar-reżistenza ta' NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L u M230L

Reżistenza inkroċjata

Ġiet osservata reżistenza inkroċjata ta' razez ta' HIV li tfaċċat malajr għal NNRTIs *in vitro*. Reżistenza inkroċjata għal efavirenz hija mistennija wara falliment viroloġiku b'nevirapine. Skont ir-riżultati ta' testijiet ta' reżistenza, progamm ta' trattament li fih etravirine jista' jintuża wara dan. Reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u jew impedituri tal-protease tal-HIV, impedituri tal-integrase tal-HIV, jew impedituri tad-dhul tal-HIV mhix probabbli peress li l-miri enzimatiċi involuti huma differenti. Hekk ukoll il-potenzjal għal reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u NRTIs huwa baxx peress li l-molekuli għandhom siti ta' rbit differenti fuq ir-reverse transcriptase.

Riżultati kliniċi

Viramune ġie valorizzat kemm fuq pazjenti inkonsapevoli mit-trattament kif ukoll fuq pazjenti b'esperjenza ta' trattament.

Studji fuq pazjenti inkonsapevoli mit-trattament

Studju 2NN

L-istudju double non-nucleoside 2 NN kien studju każwali, bit-tikketta tidher, multicentrali prospettiv li qabbel l-NNRTIs nevirapine, efavirenz u ż-żewġ prodotti mediċinali mogħtija flimkien.

1.216-il pazjent inkonsapevoli li qed jingħataw terapija antiretrovirali b'> 5000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-plażma fil-linja bażi ġew assenjati Viramune 400 mg darba kuljum, Viramune 200 mg darbtejn kuljum, efavirenz 600 mg darba kuljum, jew Viramune (400 mg) u efavirenz (800 mg) darba kuljum, flimkien ma' stavudine u lamivudine għal 48 ġimgħa.

Il-punt ta' riferiment primarju, falliment tat-trattament, kien imfisser bħala inqas minn tnaqqis ta' 1 log₁₀ f'RNA ta' HIV-1 fil-plażma fl-ewwel 12-il ġimgħa, jew kejl ripetut għal darbtejn wara xulxin ta' aktar minn 50 kopja/ml minn ġimgħa 24 'il quddiem, jew progressjoni tal-marda.

L-età medjana kienet ta' 34 sena u madwar 64% tal-pazjenti kienu rġiel, l-għadd medjan ta' CD4 kien ta' 170 u 190 ċellula għal kull mm³ fil-gruppi ta' Viramune li jittiehed darbtejn kuljum u efavirenz,

rispettivament. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti fil-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament.

It-tqabbil ta' effikaċja prinċipali stabbilita minn qabel kienet bejn il-gruppi ta' trattament ta' Viramune li jingħata darbtejn kuljum u efavirenz.

Il-programm ta' trattament ta' nevirapine li jingħata darbtejn kuljum u l-programm ta' trattament ta' efavirenz ma kinux sinifikament differenti ($p=0.091$) f' termini ta' effikaċja kif imkejje minn falliment ta' trattament, jew xi komponenti għal falliment ta' trattament li jinkludi falliment viroloġiku. L-użu f' daqqa ta' nevirapine (400 mg) flimkien ma' efavirenz (800 mg) kien assoċjat mal-ogħla frekwenza ta' każijiet avversi klinici u mal-ogħla rata ta' falliment fit-trattament (53.1%). Peress li l-programm ta' trattament ta' nevirapine flimkien ma' efavirenz ma' kellux effikaċja addizzjonali u kkawża iktar każijiet avversi milli b'kull prodott mediċinali waħdu, dan il-kors ta' trattament mhux rakkomandat.

Għoxrin fil-mija ta' pazjenti assenjati fuq nevirapine darbtejn kuljum u 18% tal-pazjenti assenjati fuq efavirenz kellhom tal-anqas każ avvers kliniku wiehded ta' grad 3 jew 4. Epatite klinika rapportata bħala każ avvers kliniku sehhet f' 10 (2.6%) u 2 (0.5%) pazjenti fil-gruppi ta' nevirapine li ngħata darbtejn kuljum u ta' efavirenz rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti b'tal-anqas tossiċità waħda tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4 assoċjata mal-fwied kien ta' 8.3% għal nevirapine li ngħata darbtejn kuljum u 4.5% għal efavirenz. Mill-pazjenti b'tossiċità tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4 assoċjata mal-fwied, il-proporzjonijiet koinfettati bl-epatite B jew bl-epatite C kienu 6.7% u 20.0% fil-grupp ta' nevirapine li ngħata darbtejn kuljum, 5.6% u 11.1% fil-grupp ta' efavirenz.

Studju 2 NN fejn pazjent ġew segwiti għal tliet snin

Dan huwa studju multiċentrali retrospettiv li jgħabbel l-effikaċja antivirali ta' 3 snin ta' Viramune u efavirenz f' kombinazzjoni ma' stavudine u lamivudine f' pazjenti 2NN mill-ġimgha 49 sal-ġimgha 144. Pazjenti li ħadu sehem fl-istudju 2NN u kienu għadhom qed jiġu segwiti b'mod attiv fil-ġimgha 48 meta l-istudju għalaq u kienu għadhom qed jiġu trattati fil-klinika tal-istudju, intalbu biex jippartecipaw f'dan l-istudju. Punti ta' riferiment prinċipali tal-istudju (percentwali ta' pazjenti b'falliment fit-trattament) u punti ta' riferiment sekondarji tal-istudju kif ukoll t-terapija fl-isfond kienu simili għall-istudju oriġinali 2NN.

Rispons fit-tul għal Viramune għal tal-anqas tliet snin ġie dokumentat f'dan l-istudju, u ekwivalenza f' medda ta' 10% ġiet murija bejn Viramune 200 mg li ingħata darbtejn kuljum u efavirenz fir-rigward ta' falliment għat-trattament. Kemm, il-punt ta' riferenza prinċipali ($p = 0.92$) u dak sekondarju ma wrew ebda differenza statistikament sinifikanti bejn efavirenz u Viramune 200 mg li ingħata darbtejn kuljum.

Studji f' pazjenti b'esperjenza ta' trattament

Studju NEFA

L-istudju NEFA huwa studju każwali prospettiv b'kontrolli li evalwa l-għażliet ta' trattament għal pazjenti li jaqilbu minn programm ta' trattament ibbażat fuq impeditur ta' protease (PI) b'tagħbija li ma tistax titkejje għal jew Viramune, efavirenz jew abacavir.

L-istudju assenja b'mod każwali 460 adult li kienu qed jieħdu żewġ impedituri tat-tip nucleoside reverse-transcriptase u tal-anqas PI wiehded u li l-RNA ta' HIV-1 fil-plażma tagħhom kienet inqas minn 200 k/ml għal tal-anqas l-aħħar sitt xhur preċedenti biex jibdlu minn PI għal Viramune (155 pazjent), efavirenz (156 pazjent) jew abacavir (149 pazjent).

Il-punt aħħari ta' riferiment prinċipali tal-istudju kien il-mewt, progressjoni għas-sindrome ta' immunodeficijenza miksub, jew zieda fil-livelli tal-RNA tal-HIV-1 għal 200 kopja jew aktar f'kull millilitru.

Wara 12-il xahar l-istimi ta' Kaplan-Meier dwar il-probabilità li jintlahaq il-punt ahhari ta' riferiment kienu 10% għal grupp ta' Viramune, 6% għal grupp ta' efavirenz, u 13% fil-grupp ta' abacavir (P=0.10 skont l-analiżi għal hsieb ta' trattament).

L-inċidenza globali ta' każijiet avversi kienet sinifikament inqas (61 pazjent, jew 41%) fil-grupp ta' abacavir milli fil-grupp ta' nevirapine (83 pazjent, jew 54%) jew fil-grupp ta' efavirenz (89 pazjent, jew 57%). Sinifikament inqas pazjenti fil-grupp ta' abacavir (9 pazjenti, jew 6%) milli fil-grupp ta' nevirapine (26 pazjent, jew 17%) jew fil-grupp ta' efavirenz (27 pazjent, jew 17%) waqfqu l-prodott mediċinali minhabba każijiet avversi.

Trasmissjoni fiż-Żmien tat-Twelid

Saru hafna studji li eżaminaw l-użu ta' Viramune fir-rigward tat-trasmissjoni fi żmien it-twelid, b'mod partikulari HIVNET 012. Dan l-istudju wera tnaqqis sinifikanti fit-trasmissjoni bl-użu ta' doża waħda ta' nevirapine (13.1% (n = 310) fil-grupp ta' Viramune, kontra 25.1% (n = 308) fil-grupp ta' zidovudine qasir b'mod eċċezzjonali (p = 0.00063)). Viramune mogħti waħdu ġie assoċjat mal-iżvilupp ta' reżistenza għal NNRTI. Doża waħda ta' nevirapine lil ommijiet jew trabi tista' twassal għal tnaqqis fl-effikaċja jekk kors ta' trattament kontra l-HIV li jutilizza nevirapine jinbeda aktar tard fi żmien 6 xhur jew inqas f'dawn il-pazjenti. Il-kombinazzjoni ta' antiretrovirali oħrajn ma' doża waħda ta' nevirapine tnaqqas l-iżvilupp ta' reżistenza għal nevirapine. Fejn mediċini antiretrovirali oħrajn ikunu aċċessibbli, il-kors b'doża waħda ta' Viramune għandu jiġi kombinat ma' mediċini antiretrovirali effettivi addizzjonali (kif rakkomandat fil-linji gwida rikonoxxuti internazzjonalment).

Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tagħrif fil-popolazzjonijiet Ewropej għadha ma ġietx stabilita. Barra minn hekk, f'każ li Viramune jintuża bhala doża waħda biex jimpedixxi t-tixrid vertikali tal-infezzjoni b'HIV-1, ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' tossiċità tal-fwied fl-omm u fit-tarbija.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati ta' analiżi ta' 48 ġimġha ta' Studju mill-Afrika t'Isfel BI 1100.1368 ikkonfermaw li fil-gruppi li kienu qed jingħataw doża ta' nevirapine ta' 4/7 mg/kg u 150 mg/m², il-mediċina kienet ittollerata tajjeb u kienet effettiva fit-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu ttrattati b'mediċini antiretrovirali fil-passat. Kien osservat titjib notevoli fil-perċentwali ta' ċelluli CD4+ sa Ġimġha 48 għaž-żewġ gruppi li kienu qed jingħataw id-doża. Flimkien ma' dan, iż-żewġ korsijiet ta' dożaġġ kienu effettivi fit-tnaqqis tal-ammont virali. F'dan l-istudju li dam 48 ġimġha, ma kienu osservati l-ebda sejbiet mhux mistennija dwar is-sigurtà fl-ebda wiehed mill-gruppi tad-dożaġġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Intwera li kemm il-pilloli kif ukoll s-suspensjonijiet orali ta' Viramune għandhom bijodisponibilità komparabbli u jistgħu jittieħdu flok xulxin sa doži ta' 200 mg

Assorbiment: Nevirapine ġie assorbit mill-ewwel (> 90%) wara li ngħata mill-ħalq f'voluntieri b'saħħithom u adulti infettati b'HIV-1. Il-bijodisponibilità assoluta fi 12-il adult b'saħħithom, wara li ngħataw doża waħda kienet ta' 93 ± 9% (SD medja) għal pillola ta' 50 mg u ta' 91 ± 8% għal soluzzjoni orali. L-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma ta' nevirapine kienet ta' 2 ± 0.4 µg/ml (7.5 µM) u ntlahqu f'4 sigħat wara li ngħatat doża waħda ta' 200 mg. Wara doži multipli, l-ogħla koncentrazzjoniet ta' nevirapine jidhru li jiżdiedu b'mod lineari meta doża tkun minn 200 sa 400 mg/kuljum. Skond *data* pubblikata fuq 20 pazjent infettat b'HIV, l-valur C_{max} ta' nevirapine waqt ekwilibriju kien ta' 5.74 µg/ml (5.00-7.44) u ta' C_{min} kien ta' 3.73 µg/ml (3.20-5.08), b'AUC ta' 109.0 h*µg/ml (96.0-143.5), meta ngħataw ammont ta' 200 mg nevirapine. Informazzjoni oħra pubblikata taqbel ma' dawn il-konkluzjonijiet. Effikaċja fit-tul tidher l-aktar f'pazjenti li l-anqas livelli ta' nevirapine huma aktar minn 3.5 µg/ml.

Distribuzzjoni: Nevirapine huwa lipofiliku u f'kundizzjonijiet ta' pH fiżjoloġiku ma jiġiex jonizzat. Wara injezzjoni ġol-vina f'adulti b'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{dss}) ta' nevirapine kien ta' 1.21 ± 0.09 l/kg. Dan ifisser li nevirapine huwa mifrux sew fil-bniedem. Nevirapine jaqsam mingħajr

xkiel is-sekonda, kif ukoll jgħaddi għal ġol-halib tas-sider. Madwar 60% tan-nevirapine jehel mal-proteini tal-plażma b'koncentrazzjoni fil-plażma minn 1 - 10 µg/ml. Il-koncentrazzjoni ta' nevirapine fil-fluwidu ċerebrospinali tal-bniedem (n = 6) kien 45 % (±5 %) tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma; dan l-ammont huwa kważi l-istess ta' l-ammont tal-frazzjoni li mhux mwahħhal ma' proteini tal-plażma.

Bijottransformazzjoni u eliminazzjoni: Studji fil-bniedem *in vitro* kif ukoll fil-laboratorju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li nevirapine jiġi mibdul f'diversi metaboliti idrossilatati, permezz tas-sistema P450. Studji fil-laboratorju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem juru li nevirapine jiġi ossidat permezz ta' isoenzimi tat-tip CYP 3A, li jagħmlu parti mis-sistema taċ-ċitokroma P450. Għalkemm jista' jkun li isoenzimi oħrajn għandhom rwol sekondarju. Studju dwar il-bilanċ tal-massa u l-eliminazzjoni ta' nevirapine sar fuq tmin irġiel voluntiera f'saħħithom li ngħataw doži biex jilhqnu stat stabbli ta' ekwilibriju. Dawn id-doži 200 mg nevirapine darbtejn kuljum u wara doża waħda ta' 50 mg ta' nevirapine li kien radjutikkettat b'¹⁴C-nevirapine. Madwar 91.4 ± 10.5% ta' doża radjutikkettata kienet irkuprata. L-awrina (81.3 ± 11.1%) kienet l-aktar rotta ta' l-eliminazzjoni, meta mqabbla ma' l-ippurġar (10.1 ± 1.5%). Aktar minn 80% tar-radjuattività fl-awrina kienet magħmula minn metaboliti idrossilatati ikkongugati ma' glucuronide. Għaldaqstant il-metabolizmu ta' ċitokroma P450, kongugazzjoni mal-glucuronide, u eliminazzjoni fl-awrina ta' dawn il-metaboliti ikkongugati mal-glucuronide huma r-rotot ewlenin ta' kif nevirapine jiġi mibdul fil-ġisem tal-bniedem u jiġi eliminat. Kien hemm biss ammont zgħir (< 5 %) ta' nevirapine (mhux mibdul) radjutikkettat fl-awrina (< 3% tad-doża totali). Dan jindika li l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-kliewi hija baxxa ħafna.

Instab li nevirapine jstimula l-produzzjoni ta' enzimi metabolici tas-sistema P450 li tinsab fil-fwied. Dan l-effett jikkaguna farmakokinetici karatterizzati b'zjieda ta' minn madwar 1.5 darbiet sa 2 fir-rata ta' eliminazzjoni tad-doża orali ta' nevirapine hekk kif waqt it-trattament jissokta minn doża waħda ta' 200-400 mg/jum għal ġimagħtejn - erba ġimgħat. Minħabba din l-eliminazzjoni jkun hemm tnaqqis bl-istess mod fl-aħħar fażi ta' half-life ta' nevirapine fil-plażma, minn madwar 45 siegħa (doża waħda) sa madwar 25-30 siegħa wara doži multipli ta' 200-400 mg/kuljum.

Indeboliment fil-kliewi: Il-farmakokinetika ta' doża waħda ġiet mqabbla f'23 pazjent li wħud kellhom indeboliment fil-kliewi ħafif (50 ≤ CLcr < 80 ml/min), moderat (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) jew qawwi (CLcr < 30 ml/min), jew f'pazjenti morda serjament bil-kliewi li ħtieġu dijalizi. Tmin pazjenti kellhom kliewi normali (CLcr > 80 ml/min). Indeboliment (ħafif, moderat, u qawwi) ma rriżulta fl-ebda bidla sinifikanti fil-farmakokinetika ta' nevirapine. Madankollu, pazjenti kienu morda bl-ESRD li kienu jinħtieġu dijalizi, kellhom tnaqqis ta' 43.5% fl-AUC ta' nevirapine, wara perijodu ta' ġimgħa fuq nevirapine. Kien hemm ukoll akkumulazzjoni ta' metaboliti idrossilatati ta' nevirapine fil-plażma. Dawn ir-riżultati juru li għandha tiġi supplementata t-terapija b'nevirapine permezz ta' doża addizzjonali ta' 200 mg Viramune wara kull trattament ta' dijalizi, biex jagħmel tajjeb għall-iżbilanċ li jikkaguna d- dijalizi fir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-ġisem. Pazjenti li għandhom rata ta' CLcr ta' ≥ 20 ml/min m'għandhomx għalfejn jagġustaw id-doża ta' nevirapine.

Indeboliment fil-fwied: Sar studju ta' stadju fiss li qabbel 46 pazjent ma' fibrosi tal-fwied ħafifa (n=17; Puntegġ Ishak 1-2), moderata (n=20; Puntegġ Ishak 3-4), jew qawwija (n=9; Puntegġ Ishak 5-6, Child-Pugh A fi 8 pti., mhux applikabbli għal puntegġ Child-Pugh 1) bħala kejl ta' indeboliment renali.

Il-pazjenti studjati kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali li fiha Viramune 200 mg darbtejn kuljum għal ta' lanqas 6 ġimgħat qabel ma ttiehdu l-kampjuni farmakokinetici, li damet sejra għal perijodu medjan ta' 3.4 snin. F'dan l-istudju, id-dispożizzjoni farmakokinetika għal doża multipla ta' nevirapine u l-ħames metaboliti ossidattivi ma nbidlitx.

Madankollu, madwar 15% ta' dawn il-pazjenti b'fibrosi epatika kellhom koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' nevirapine 'l fuq minn 9,000 ng/ml (darbtejn l-aktar livell medju baxx). Pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jiġu sorveljati b'kawtela għal evidenza ta' tossiċità ikkagunata mill-prodott medicinali.

Fi studju farmakokinetiku b'doża waħda ta' 200 mg nevirapine fuq pazjenti b'riżultat negattiv ta' HIV b'indeboliment epatiku ħafif u moderat (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) żieda sinifikanti fl-AUC ta' nevirapine kienet osservata f'pazjent Child-Pugh B b'axxite li jissuġerixxi li pazjenti b'funzjoni epatika u axxite li sejrjn għal aġħar jistgħu jkunu f'riskju li qed jakkumulaw nevirapine fis-sistema taċ-ċirkolazzjoni. Peress li nevirapine jinduci l-metaboliżmu tiegħu stess b'doża multipla, dan l-istudju waħdani jista' ma jirriflettix l-impatt ta' indeboliment epatiku fuq il-farmakokinetika ta' doża multipla (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru Sesswali u anzjani

Fl-istudju multinazzjonali 2NN, sar sottostudju farmakokinetiku tal-popolazzjoni fuq 1077 pazjent li kien jinkludi 391 mara. Il-pazjenti nisa wrew rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine ta' 13.8% inqas mill-irġiel. Din id-differenza mhix ikkunsidrata klinikament rilevanti. Peress li la l-piż tal-ġisem u lanqas il-Body Mass Index (BMI) ma kellhom influwenza fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine, l-effett tal-ġens ma jistax jiġi spjegat bid-daqs tal-ġisem. Il-farmakokinetika ta' nevirapine f'adulti b'HIV-1 ma tidhirx li tinbidel bl-età (fuq medda ta' 19-68 snin) jew razza (Suwed, Ispaniċi, jew Kawkażi). Nevirapine ma ġie spjegat studjat f'pazjenti l fuq minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Data rigward il-farmakokinetika ta' nevirapine nkisbet minn żewġ sorsi ewlenin: studju pedjatriku ta' 48 ġimgħa (BI 1100.1368) li sar fl-Afrika t'Isfel li kien jinvolvi 123 HIV-1 pazjenti pożittivi li huma inkonsapevoli li qed jieħdu mediċina antiretrovirali bejn l-etajiet ta' 3 xhur u 16-il sena; u analiżi konsolidata ta' hames protokoll tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) li kellhom 495 pazjent bejn l-etajiet ta' 14-il jum u 19-il sena.

Data farmakokinetika fuq 33 pazjent (età mifruxa bejn 0.77 – 13.7 sena) fil-grupp ta' kampjuni intensivi wriet li r-rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine żdiedet meta l-età żdidet b'mod konsistenti ma' żjieda fl-erja superficjali korporali. Doži ta' nevirapine ta' 150 mg/m² BID (wara ġimagħtejn jingħataw b'150 mg/m² QD) rriżultaw f'medja ġeometrika jew f'konċentrazzjonijiet minimi medji ta' nevirapine ta' bejn 4-6 µg/ml (kif immirata minn data ta' adulti). Barraminhekk, il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nevirapine osservati kienu komparabbli fiż-żewġ metodi.

L-analiżi konsolidata ta' protokoll 245, 356, 366, 377, u 403 tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) ippermettew għall-evalwazzjoni ta' pazjenti pedjatri li għandhom anqas minn 3 xhur (n=17) reklutati f'dawn l-istudji ta' PACTG. Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine fil-plażma osservati kienu fi ħdan il-firxa osservata għal adulti u l-kumpliment tal-popolazzjoni pedjatra, imma kienu aktar varjabbli bejn pazjenti, partikolarment fit-tieni xahar ta' età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, ħlief dawk osservati fl-istudji kliniċi. Fi studji dwar il-kancerogeniċità, instab li nevirapine jikkaguna tumuri fil-fwied tal-firien u ġrieden. Dawn ir-riżultati x'aktarx huma aktar relatati mal-fatt li nevirapine huwa sensitizzatur qawwi ta' l-enzini tal-fwied, u mhux minħabba mod t'azzjoni ġenotossika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Carbomer
Methyl parahydroxybenzoate (E218),
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Sorbitol
Sucrose

Polysorbate 80
Sodium hydroxide (għal aġġustament ta' pH)
Ilma purifikat.

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 6 xhur minn wara li jinfetaħ.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun ta' *high density* polyethylene (HDPE) abjad b'tapp magħmul minn żewġ partijiet rezistenti biex ma jifihux it-tfal (il-qoxra ta' barra magħmula minn polyethylene abjad u ta' ġewwa minn polyethylene) b'inforra magħmula minn polyethylene. Kull flixxun fih 240 ml ta' suspensjoni orali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Struzzjonijiet għall-għoti:

Is-suspensjoni orali ta' Viramune għandha tithawwad bil-mod qabel l-għoti. Il-volum ta' doża meħtieġa għandu jiġi mkejjel billi tintuża siringa għall-għoti tal-mediċina. Viramune suspensjoni orali għandha tintuża fi żmien 6 xhur minn meta l-ewwel infetaħ il-flixxun.

Rimi:

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod

Pilloli sofor, tondi u bikonvessi, li jerġu l-mediċina bil-mod. Il-pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod għandhom dijametru ta' madwar 9.3 mm x 19.1 mm, huma mnaqqxa b'V04 fuq naħa waħda, u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola li terġi l-mediċina bil-mod m'għandhiex tinqasam.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Viramune huwa indikat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' tliet snin u aktar u li kapaċi jibilgħu l-pilloli (ara sezzjoni 4.2).

Il-pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod mhumiex adattati għall-perjodu ta' introduzzjoni ta' 14-il jum għal pazjenti li jkunu qed jibdeu nevirapine. Formulazzjonijiet oħrajn ta' nevirapine, bħal pilloli li jerġu l-mediċina fil-pront jew suspensjoni orali għandhom jintużaw (ara sezzjoni 4.2).

L-aktar esperjenza miksuba b'Viramune hija meta tintuża ma' impedituri ta' l-enzima ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs). L-għażla ta' terapija sussegwenti wara Viramune għandha tkun ibbażżata fuq esperjenza klinika u testijiet ta' reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Viramune għandu jingħata minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament ta' infezzjonijiet ta' l-HIV.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Viramune għal pazjenti li qed jibdeu terapija b'nevirapine hija ta' pillola waħda li terġi l-mediċina fil-pront kuljum ta' 200 mg għal 14-il jum (dal-perjodu ta' introduzzjoni huwa meħtieġ għax instab li titnaqqas l-frekwenza li jitrabba raxx) u wara, għandha tittiehed pillola waħda ta' 400 mg li terġi l-mediċina bil-mod darba kuljum, flimkien ma' mill-anqas żewġ sustanzi anti-retrovirali.

Pazjenti li fil-preżent ikunu fuq kors ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum:
Pazjenti li jkunu diġà fuq kors ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn, jistgħu jaqilbu għal pilloli Viramune 400 mg li jerħu l-mediċina bil-mod darba kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn mingħajr perjodu ta' introduzzjoni ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront.

Viramune għandu jiġi kkombinat ma' mill-anqas żewġ sustanzi anti-retrovirali addizzjonali. Għal terapija mogħtija fl-istess ħin, id-doża rakkomandata mill-manifatturi għandha tiġi segwita.

Jekk doża tiġi rikonoxxuta bħala li nqabżet fi żmien 12-il siegħa minn meta suppost li tkun ittieħdet, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jkun qabeż malajr kemm jista' jkun. Jekk doża tinqabeż u jkunu għaddew iktar minn 12-il siegħa minn meta suppost li tkun ittieħdet, il-pazjent għandu jieħu biss id-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi li għandhom tliet snin 'il fuq u adolexxenti

Skont ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-doża lit-tfal Viramune 400 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod jistgħu wkoll jittieħdu mit-tfal, segwiti mill-iskeda ta' dożaġġ tal-adulti, jekk:

- ikollhom ≥ 8 snin u jiżnu 43.8 kg jew aktar jew
- ikollhom < 8 snin u jiżnu 25 kg jew aktar jew
- ikollhom erja ta' superfiċje tal-ġisem ta' 1.17 m^2 jew aktar skont il-formula ta' Mosteller.

Tfal li għandhom inqas minn tliet snin

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viramune pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod fi tfal li għandhom inqas minn 3 snin għadhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Għal pazjenti li jkollhom inqas minn 3 snin u għall-gruppi l-oħra kollha ta' età, piż u BSA forma ta' dożaġġ ta' sospensjoni orali li terħi l-mediċina fil-pront hi disponibbli (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv).

Konsiderazzjonijiet dwar l-immaniġġjar tad-doża

Id-doża totali ta' kuljum fi kwalunkwe ħin matul it-trattament m'għandhiex taqbeż 400 mg għal kwalunkwe pazjent. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar il-htieġa li jieħdu Viramune kuljum skont ir-riċetta.

Pazjenti li jkollhom raxx matul il-perjodu lead-in ta' 14-il jum m'għandhomx jibdedu it-trattament b'Viramune pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod sakemm ir-raxx ikun fieq. Ir-raxx iżolat għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib (ara sezzjoni 4.4). Il-kors ta' dożaġġ ta' perjodu ta' introduzzjoni għal Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darba kuljum m'għandux jtkompla wara li jgħaddu 28 jum, u meta dan il-perjodu ta' żmien jgħaddi, wieħed għandu jfittex trattament alternattiv minħabba r-riskju possibbli ta' nuqqas ta' espożizzjoni u rezistenza.

Pazjenti li jwaqqfu d-dożaġġ b'nevirapine għal aktar minn 7 ijiem għandhom jibdedu mill-ġdid il-kors ta' dożaġġ rakkomandat billi jużaw il-perjodu lead-in ta' ġimagħtejn ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront.

Hemm tossiċitajiet li jeħtieġu l-interruzzjoni tat-terapija b'Viramune (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Nevirapine ma' ġiex mistħarreg speċifikament fuq pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Indeboliment fil-kliwi

Pazjenti adulti li għandhom problemi fil-kliwi li jinħtieġu d-dijalizi, 200 addizzjonali ta' nevirapine li jerħi l-mediċina fil-pront wara kull trattament ta' dijalizi. Pazjenti b'CLcr ≥ 20 ml/min ma' jinħtieġux

aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 5.2. F'pazjenti pedjatriċi b'disfunzjoni renali li qeġhdin fuq id-dijalisi, hu rakkomandat li wara kull trattament bid-dijalisi, il-pazjenti jirċievu doża addizzjonali ta' Viramune suspensjoni orali jew pilloli li jerġu l-mediċina fil-pront li tirrappreżenta 50% tad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' Viramune suspensjoni orali jew pilloli li jerġu l-mediċina fil-pront, li ser jgħinu biex jikkompensaw l-effetti tad-dijalisi fuq it-tneħħija ta' nevirapine. Viramune pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod ma ġewx studjati f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi u Viramune li jerġi l-mediċina fil-pront għandhom jintużaw.

Indeboliment fil-fwied

Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom indeboliment epatiku sever (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.3). L-ebda aġġustament mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment epatiku minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Viramune pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u Viramune li jerġi l-mediċina fil-pront għandu jintuża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod għandhom jittieħdu ma' likwidu, u m'għandhomx jinqasmu jew jintmagħdu. Viramune jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti mill-ġdid lil pazjenti li kien meħtieġ li jwaqqfuh b'mod permanenti minhabba raxx qawwi, raxx akkumpanjat b'sintomi oħrajn tal-ġisem, reazzjonijiet ipersensittivi, jew epatite klinika minhabba nevirapine

Pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-fwied (Child-Pugh C), jew 'l ASAT jew ALAT > 5 ULN ta' qabel it-trattament sakemm il-linja ta' referenza bazi ASAT/ALAT tkun stabbli f' < 5 ULN

L-għoti mill-ġdid lil pazjenti li kellhom ASAT jew ALAT > 5 ULN waqt terapija b'nevirapine u li kellhom mill-ġdid abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied meta reġġu ngħataw nevirapine (ara sezzjoni 4.4)

L-għoti fl-istess ħin ma' taħlitiet ta' ħejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minhabba r-riskju li jitnaqqsu l-livelli ta' koncentrazzjonijiet ta' plazma kif ukoll l-effetti kliniċi ta' nevirapine (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Viramune għandu jintuża biss ma' mill-anqas żewġ sustanzi antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.1).

Viramune m'għandux jintuża bħala l-uniku antiretrovirali attiv, peress li kull monoterapija ma' antiretrovirali wriet li tirriżulta f'reżistenza virali.

L-ewwel 18-il ġimgha ta' terapija b'nevirapine huwa perijodu kritiku li jehtieg monitoragg mill-vicin biex jinkixfu sinjali li jistghu jintwerew f'kazijiet ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda li jistghu jwasslu sal-mewt (li jinkludu kazijiet ta' sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi tossika epidermali (TEN)) u kazijiet ta' epatite serja/ insufficjenza tal-fwied. L-oghla riskju ta' reazzjonijiet epatici u tal-ġilda jsehħ fl-ewwel 6 ġimghat tat-terapija. Madankollu, ir-riskju ta' kwalunkwe avveniment epatiku jkompli wara dan il-perijodu u l-monitoragg għandu jtkompla f'intervalli frekwenti. Sess femminili u għadd oghla ta' ċelluli CD4 (>250/mm³ f'nisa adulti u >400/mm³ f'irġiel adulti) il-bidu tat-terapija b'nevirapine huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied jekk il-pazjent ikollu HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma - i.e. koncentrazzjoni ta' ≥ 50 kopja/ml - fil-bidu tat-trattament b'nevirapine. Billi giet osservata epatotossicità serja u ta' periklu għall-hajja fi studji kkontrollati u mhux ikkontrollati, il-bičča l-kbira f'pazjenti b'ammont virali ta' HIV-1 ta' 50 kopja jew oghla fil-plażma, nevirapine m'għandux jinbeda f'nisa adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 250 ċellula/mm³ jew f'irġiel adulti li jkollhom għadd ta' ċelluli CD4 ta' aktar minn 400 ċellula/mm³, li jkollhom HIV-1 RNA li tkun tista' tiġi osservata fil-plażma, hlief jekk il-beneficju jkun jizboq ir-riskju.

F'xi kazijiet, il-hsara epatika kompliet minkejja t-twaqqif tat-trattament. Pazjenti li jizviluppaw sinjali jew sintomi ta' epatite, reazzjoni tal-ġilda serja jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandhom iwaqqfu nevirapine u jfittxu evalwazzjoni medika minnufih. Nevirapine m'għandux jinbeda mill-ġdid wara reazzjonijiet epatici u tal-ġilda serji jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3).

Id-doża għandha tittiehed kif suppost, speċjalment fl-ewwel perijodu ta' 14-il jum tal-medicina (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda qawwija u perikolużi, li jinkludu kazijiet li waslu għal mewt, sehħew f'pazjenti li kienu trattati b'nevirapine, l-aktar fl-ewwel 6 ġimghat ta' terapija. Dawn kienu jinkludu kazijiet ta' sindromu Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, reazzjonijiet ta' ipersensittività kkaratterizzati b'raxx, sinjali fuq il-ġisem u problemi vixxerali. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati b'mod intensiv fl-ewwel 18-il ġimgha tat-trattament. Huma għandhom ikunu osservati mill-qrib jekk jizviluppaw raxx iżolat. Nevirapine għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti kemm-il darba l-pazjenti jsofru minn raxx qawwi jew raxx flimkien ma' sintomi oħrajn fil-ġisem (bħalma huma deni, infafet, leżjonijiet fil-halq, kongjuntivite, edema fil-wicċ, uġiġh fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu), li jinkludu wkoll is-sindromu Stevens-Johnson, jew nekroliżi epidermali tossika. Nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'kull pazjent li jizviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (karatterizzata b'raxx u sintomi oħrajn fil-ġisem, problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija, u disfunzjoni renali), ara sezzjoni 4.4.

Meta Viramune jingħata f'dozi oghla minn dawk rakkomandati jista' jwassal għal żjieda fil-frekwenza u l-gravità tar-reazzjonijiet fuq il-ġilda, bħas-sindromu Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika.

Rabdomijolisi giet osservata f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' Viramune.

Instab li meta jingħata wkoll prednisone (40 mg/jum waqt l-ewwel 14-il jum li jingħata Viramune li jerhi l-medicina fil-pront) mhux talli ma jkunx hemm tnaqqis fl-inċidenza ta' raxx ikkaġunat minn nevirapine iżda jista' jkun assoċjat ma' żjieda fl-inċidenza u l-hruxija ta' raxx waqt l-ewwel 6 ġimghat ta' terapija b'nevirapine.

Xi fatturi li li persuna tiżviluppa reazzjonijiet serji tal-ġilda ġew identifikati: dawn jinkludu li wiehed jonqos li jsegwi d-dożagg inizjali ta' 200 mg waqt il-perjodu ta' introduzzjoni u dewmien twil minn bejn is-sintomi inizjali u l-konsultazzjoni medika. In-nisa jidhru li huma friskju oghla mill-irġiel li jizviluppaw raxx, kemm jekk jieħdu nevirapine kif ukoll jekk ikunu taħt terapija mingħajr nevirapine.

Pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li r-raxx huwa tossiċità ewlenija ta' nevirapine. Għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih meta jkollhom xi raxx u jevitaw dewmien minn meta jkollhom l-ewwel sintomi sakemm issirilhom il-konsulta medika. Il-biċċa l-kbira ta' raxxijiet li huma marbuta ma' l-użu ta' nevirapine jiżviluppaw fl-ewwel 6 gimgħat minn meta tinbeda t-terapija. Għalhekk il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati b' reqqa għal kull żvilupp ta' raxx waqt dal-perijodu.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li m'għandhomx jibdedu Viramune pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod sakemm kwalunkwe raxx li jkun seħħ fil-perjodu ta' introduzzjoni ta' 14-il jum ta' Viramune li jerġi l-mediċina fil-pront ikun fieq. Il-programm b'doża ta' 200 mg darba kuljum ta' Viramune li jerġi l-mediċina fil-pront m'għandux jibqas għaddej għal aktar minn 28 jum f'liema punt trattament alternattiv għandu jinstab minhabba riskju possibbli għal nuqqas ta' espożizzjoni u reżistenza.

Kull pazjent li jiżviluppa raxx serju, jew kull raxx flimkien ma' sintomi oħrajn tal-ġisem bħal deni, infafet, feriti fil-ħalq, kongjuntivite, edema fil-wiċċ, uġiġħ fil-muskoli jew ġogi, jew telqa fil-ġisem kollu, għandu jwaqqaf il-prodott mediċinali u minnufih jitlob għal evalwazzjoni medika. Nevirapine m'għandux jerġa jingħata mill-ġdid lil dawn il-pazjenti.

Jekk ikun hemm suspett li pazjenti żviluppaw raxx minhabba nevirapine, għandu jsirilhom testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied. Pazjenti li jkollhom riżultati minn moderati sa għoljin (ASAT jew ALAT > 5 ULN) għandhom jieqfu b'mod permanenti milli jieħdu nevirapine.

Nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem u m'għandhux jerġa' jintuża jekk ikun hemm xi reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, ikkaratterizzata minn raxx b'sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralġja, uġiġħ fil-muskoli, limfadenopatija, jew problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilja, granuloċitopenija, u nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet fil-fwied

Tossiċità tal-fwied li hija gravi tista' tkun fatali, li tinkludi epatite fulminanti fatali ġrat f'pazjenti trattati b'nevirapine. L-ewwel 18-il gimgħa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib. L-ogħla riskju għal reazzjonijiet tal-fwied huwa fl-ewwel 6 gimgħat ta' terapija. Madankollu r-riskju jissokta wara dan il-perijodu u l-monitoraġġ għandu jibqas fuq frekwenza spissa waqt it-trattament kollu.

Rabdomijolisi ġiet osservata f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-fwied assoċjati ma' l-użu ta' nevirapine.

Żjieda fil-livelli ASAT jew ALAT > 2.5 ULN, u/jew ko-infezzjoni b'epatite B u/jew C, fil-bidu ta' terapija anti-retrovirali huma kollha fatturi assoċjati ma' żjieda fir-risku ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied, ġeneralment waqt kull terapija antiretrovirali, inklużi dawk li jużaw nevirapine.

Il-ġens femminil u għadd ta' CD4 oghla fil-bidu tat-terapija b'nevirapine f'pazjenti li qatt ma rievew trattament fil-passat huma assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet epatiċi avversi. F'analizi retrospettiva ta' studji kliniċi miġbura flimkien b'Viramune pilloli li jerġu l-mediċina fil-pront, in-nisa kellhom riskju tliet darbiet oghla mill-irġiel li jiżviluppaw problemi sintomatiċi fil-fwied, u ta' spiss assoċjati ma' raxx (5.8% kontra 2.2%) u pazjenti li qatt ma rievew trattament fil-passat taż-żewġ sessi li jkollhom HIV-1 RNA li jista' jiġi osservat fil-plażma b'għadd akbar ta' CD4 mal-bidu tat-terapija b'nevirapine kienu f'riskju oghla ta' reazzjonijiet sintomatiċi epatiċi b'nevirapine. Fil-biċċa l-kbira tagħhom, pazjenti b'ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma ta' 50 kopja/ml jew oghla, nisa b'għadd ta' ċelluli CD4 >250 ċelluli/mm³ kellhom riskju 12-il darba akbar li jkollhom każijiet sintomatiċi epatiċi avversi meta mqabbla ma' nisa b'livelli ta' ċelluli CD4 <250 ċelluli/mm³ (11.0% kontra 0.9%). Riskju akbar kien osservat f'irġiel b'HIV-1 RNA li jista' tiġi osservat fil-plażma u li kellhom l-għadd ta' ċelluli CD4 >400 ċelluli/mm³ (6.3% kontra 1.2%) meta mqabbla ma' dawk l-irġiel li għandhom l-

għadd ta' ċelluli CD4 <400 ċelluli/mm³). Din iż-żieda fir-riskju ta' tossiċità bbażat fuq limiti tal-għadd ta' CD4 ma gietx osservata f'pazjenti b'ammont virali fil-plażma li ma jistax jiġi osservat (i.e. < 50 kopja/ml).

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa li reazzjonijiet fil-fwied huma riżultat ta' tossiċità qawwija minn nevirapine, li tinhtieg osservazzjoni mill-qrib fl-ewwel 18-il ġimgħa. Għandhom ikunu wkoll infurmati li jekk jiżviluppaw sintomi ta' epatite, dan għandu jwassalhom biex iwaqqfu nevirapine minnufih u ifittxu għal evalwazzjoni medika, li għandha tinkludi testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied.

Monitoraġġ tal-fwied

Għandhom jitwettqu testijiet kimiċi kliniċi li jinkludu testijiet dwar il-funzjonament tal-fwied qabel ma tinbeda t-terapija b'nevirapine u f'intervalli xierqa matul it-terapija.

Ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm riżultati abnormali f'testijiet tal-fwied meta ngħata nevirapine.

Żjieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied mingħajr sintomi, ġew irrapportati kemm-il darba u mhux neċessarjament huma kontra-indikazzjoni għal użu ta' nevirapine. Żjieda fil-livell ta' GGT asintomatiku mhux kontra-indikazzjoni biex titkompla t-terapija.

Monitoraġġ ta' riżultati ta' testijiet tal-fwied għandhom isiru kull ġimagħtejn fl-ewwel xahrejn ta' trattament, fit-3^{et} xahar u wara dan jibqgħu sejrjn b'mod regolari. Dawn jibqgħu jsiru kemm-il darba l-pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi li huma suġġestivi li hemm epatite jew/u ipersensittività.

Għal pazjenti li diġà jkunu fuq kors ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum li jaqilbu għal Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod darba kuljum, m'hemmx bżonn ta' tibdil fl-iskeda ta' monitoraġġ tagħhom.

Jekk l-għadd ASAT jew ALAT ≥ 2.5 ULN qabel jew waqt it-trattament, it-testijiet ta' fwied iridu jiġu sorveljati aktar ta' spiss waqt il-visti regolari fil-klinika. Nevirapine m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom l-għadd ASAT jew ALAT > 5 ULN sakemm il-linja ta' referenza bażi ASAT/ALAT tiġi stabbli < 5 ULN (ara sezzjoni 4.3).

Kemm it-tobba kif ukoll il-pazjenti għandhom ikunu attenti ħafna għal sinjali prodromażli jew riżultati ta' epatite, bħal anoreksja, dardir, suffejra, bilirubinurja, purgar akoliku, epatomegalija jew sensitività fil-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih kemm-il darba jkollhom dawn is-sinjali.

Jekk waqt it-trattament l-għadd ASAT jew ALAT jizzied għal > 5 ULN, nevirapine irid jiġi mwaqqaf minnufih. Jekk l-għadd ASAT u ALAT imur lura għal linja bażi ta' referenza u l-pazjent ma juri l-ebda sinjal kliniku jew sintomu ta' l-epatite, raxx, sintomi ohrajn fil-ġisem, jew sinjali ohrajn li jagħtu hjiel ta' xi organu li ma jahdimx tajjeb, jista' jkun possibbli li jerġa' jingħata nevirapine, skond il-każ, fil-kors tad-doża inizjali ta' Viramune li jerhi l-mediċina fil-pront darba kuljum għal 14-il jum segwit minn Viramune pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod darba kuljum. F'dawn il-każijiet ikun meħtieġ li jkun hemm żjeda fil-frekwenza ta' monitoraġġ tal-fwied. Jekk jirriżulta li l-funzjoni tal-fwied terġa' tkun abnormali, nevirapine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Jekk tiżviluppa epatite klinika li tkun ikkaratterizzata minn anoreksja, tqallih, remettar, icterus FLIMKIEN MA' riżultati fil-laboratorju (bħal abnormalità moderata jew qawwija fil-funzjoni tal-fwied (minbarra fir-riżultat tal-GGT)), nevirapine għandu jitwaqqaf għal dejjem. Viramune m'għandux jerġa' jingħata lil pazjenti li waqqfuh b'mod permanenti minhabba epatite klinika ikkaġunata b'nevirapine.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viramune għandhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti li għandhom problemi tal-fwied fl-isfond li huma sinifikanti. Viramune huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom indeboliment qawwi fil-fwied (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.3). Riżultati farmakokinetiċi jissuġerixxu li kawtela għandha tiġi eżerċitata meta nevirapine jingħata lil pazjenti li għandhom problemi moderati tal-fwied (Child-Pugh B). Pazjenti li jsofru b'mod kroniku minn epatite B jew Ċ, u li jkunu qegħdin taħt terapija antiretrovirali kombinata, huma aktar predisposti għal reazzjonijiet qawwija jew fatali tal-fwied. Jekk fl-istess waqt tkun qed tingħata terapija antivirali kontra l-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok ara l-informazzjoni rilevanti ta' dawn mediċini.

Pazjenti li diġà jsofru minn mard tal-fwied, bħal epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' abnormalitajiet fil-fwied meta jingħataw terapija antiretrovirali kkombinata. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati skond il-prattika standard. Għandu jiġi kkunsidrat li t-trattament jiġi interrot jew imwaqqaf kemm-il darba jkun hemm xhieda li l-fwied jkun qed jimrad aktar.

Twissijiet ohra

Profilassi ta' wara l-espożizzjoni: epatotossicità serja, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied li tkun teħtieġ trapjantar, ġiet rapportata f'individwi mhux infettati b'HIV-li qed jirċievu dożi multipli ta' Viramune bħala profilassi ta' wara l-espożizzjoni (PEP), fużu mhux approvat. L-użu ta' Viramune ma ġiex evalwat fi hdan grupp speċifiku ta' PEP, speċjalment f'terminu ta' trattament fuq tul taż-żmien u għalhekk huwa skorraġġit b'mod qawwi.

Terapija kkombinata li fiha nevirapine mhix trattament kurattiv fuq pazjenti infettati b'HIV-1; il-pazjenti jistgħu jkomplu jimirdu b'infezzjoni avanzata ta' HIV-1, kif ukoll b'infezzjonijiet opportunistiċi.

Metodi ta' kontroll ta' twelid fejn jintużaw l-ormoni, li mhumiex Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) m'għandhomx jintużaw bħala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni minn nisa li jkunu fuq Viramune, peress li nevirapine jista' jbaxxi l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. Għal din ir-raġuni, u biex jitnaqqas ir-riskju tal-firxa ta' HIV, l-użu ta' kontraċettivi li jostakolaw fiżikament (eż. kondoms) huma rakkomandati. Barra dan, għandu jkun osservat l-effett

terapewtiku ta' dan meta jinghataw ormoni terapewtiċi ta' wara l-menopawża waqt li jinghata nevirapine.

Parametri tal-piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza soda li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Fi studji kliniċi, Viramune ġie assoċjat ma' żieda fl-HDLkolesterol u titjib globali fil-proporzjon ta' total għal kolesterol mal-HDLkolesterol. Madankollu, fin-nuqqas ta' studji speċifiċi, l-impatt kliniku ta' dawn ir-riżultati mhux magħruf. Barra minn hekk, ma ntweriex li Viramune jikkawża disturbi tal-glukożju.

Osteonekrosi: Għalkemm l-etjoloġija hi kkonsiderata bħala multi-fattorzjali (li tinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-piż korporali oġhla), każijiet ta' osteonekrosi ġew rapportati partikolarment f'pazjenti li għandhom marda ta' HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kongunta (CART). Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex ifittxu l-għajjnuna medika jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, il-ġogi jhossuhom iebes jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja: F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tibda tinghata t-terapija antiretrovirali kongunta (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi li jistgħu jikkawżaw kundizzjonijiet kliniċi serji, jew jaggravaw is-sintomi. Ġeneralment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet mikobatterjoloġiċi ġenerali jew/u iffokati u pneumonja Pneumocystis jirocevi. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u t-trattament għandu jinghata kif mehtieg. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Id-*data* farmakokinetika disponibbli tissuġerixxi li l-użu ta' nevirapine flimkien ma' rifampicin mhux rakkomandat. Flimkien ma' dan, li tikkombina l-komposti li ġejjin ma' Viramune mhux rakkomandat: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (flimkien ma' cobicistat), atazanavir (flimkien ma' ritonavir), fosamprenavir (jekk ma jinghatax flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Granuloċitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess hin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu doži oġhla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikolari dawk b'mard avvanzat bl-HIV, għandhom żieda fir-riskju ta' granuloċitopenija. F'dawn il-pazjenti, il-parametri ematoloġiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Lactose: Il-pilloli Viramune li jerħu l-mediċina bil-mod fihom 400 mg lactose għal kull doża massima rakkomandata ta' kuljum.

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Xi pazjenti rrappurtaw l-okkorrenza ta' biċċiet ta' materjal fl-ippurgar li jistgħu jixbhu lil pilloli intatti. Ibbażat fuq id-*data* disponibbli s'issa, dan ma ntweriex li jaffettwa r-rispons terapewtiku.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Id-*data* li ġejja ġiet iġġenerata billi ntużaw Viramune pilloli li jerġu l-mediċina fil-pront, iżda hu mistenni li d-*data* tapplika għall-forom kollha ta' dożaġġ.

Nevirapine huwa induttur ta' CYP3A u potenzjalment ta' CYP2B6, b'induzzjoni massima li sseħħ fi żmien 2-4 ġimgħat mill-bidu ta' terapija b'diversi doži.

Komposti li jużaw dan il-passaġġ metaboliku jista' jkollhom konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma meta jingħataw flimkien ma' nevirapine. Monitoraġġ kawt ta' l-effettività terapewtika ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn P450 hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' nevirapine.

L-assorbiment ta' nevirapine mhuwiex affettwat bl-ikel, antaċidi jew prodotti mediċinali li huma fformulati b'sustanza ta' bafer alkalina.

Id-*data* dwar l-interazzjonijiet hu pprezentat bħala valur ġeometriku medju b'intervall ta' kunfidenza ta' 90% (90% CI) kull meta dawn il-valuri kienu disponibbli. ND = MhuxStabbilit, ↑ = Żdied, ↓ = Tbaxxa, ↔ = Ebda Effett

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
ANTIRETROVIRALI		
<i>NRTIs</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Didanosine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Emtricitabine	Emtricitabine mhuwiex inibitur ta' enzimi umani ta' CYP 450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Abacavir	F'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, abacavir ma inibixxiex isoformi ta' ċitokrom P450.	Viramune u emtricitabine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Lamivudine 150 mg BID	Ma deheru l-ebda bidliet fit-tneħħija apparenti għal lamivudine u għall-volum tad-distribuzzjoni, li jissuġġerixxi li m'hemmx effett ta' induzzjoni ta' nevirapine fuq it-tneħħija ta' lamivudine.	Lamivudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Stavudine 30/40 mg BID	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ND Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: meta mqabbel ma' kontrolli storiċi, il-livelli deheru li ma tbiddlux.	Stavudine u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.

Tenofovir 300 mg QD	Il-livelli ta' tenofovir fil-plażma baqgħu l-istess meta ngħataw flimkien ma' nevirapine. Il-livelli ta' nevirapine fil-plażma ma nbiddlux bl-għoti fl-istess hin ma' tenofovir.	Tenofovir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C _{min} ND Zidovudine C _{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapine: Zidovudine ma kellux effett fuq il farmakokinetiċi tiegħu	Zidovudine u Viramune jistgħu jintużaw mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża Granuloċitopenija komunement hi assoċjata ma' zidovudine. Għalhekk, pazjenti li jirċievu nevirapine u zidovudine fl-istess hin u b'mod speċjali pazjenti pedjatriċi u pazjenti li jirċievu dożi oghla ta' zidovudine jew pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun, b'mod partikulari dawk b'mard avanzat bl-HIV, għandhom żieda fir-riskju ta' granuloċitopenija. F'dawn il-pazjenti, il-parametri ematologiċi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C _{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C _{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)	Mhux rakkomandat li efavirenz u Viramune, jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4), minhabba tossiċità addittiva u ebda siwi f'termini tal effikaċja ta' ebda mill-NNRTI wahedhom (għar-riżultati tal-istudju 2NN, ara sezzjoni 5.1).
Etravirine	L-użu fl-istess hin ta' etravirine ma' nevirapine jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' etravirine u t-telf tal-effett terapewtiku ta' etravirine.	L-għoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-għoti fl-istess hin ta' Viramune ma' NNRTIs mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (meta mqabbel ma' 300/100mg mingħajr nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C_{min} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C_{max} ↑ 1.17 (1.09-1.25)</p>	Mhux rakkomandat li atazanavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' Viramune (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C_{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C_{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)</p>	Darunavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C_{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)</p>	Mhux rakkomandat li fosamprenavir jingħata flimkien ma' Viramune jekk fosamprenavir ma jingħatax flimkien ma' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża

Lopinavir/ritonavir (kapsuli) 400/100 mg BID	<u>Pazjenti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C _{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C _{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	Żieda fid-doża ta' lopinavir/ritonavir għal 533/133 mg (4 kapsuli) jew 500/125 mg (5 pilloli b' 100/25 mg kull darba) darbtejn kuljum mal-ikel hi rakkomandata flimkien ma' Viramune. L-aġġustament fid-doża ta' Viramune mhux mehtieġ meta jinghata flimkien ma' lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzzjoni orali) 300/75 mg/m ² BID	<u>Pazjenti pedjatriċi:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Għal tfal, għandu jiġi kkunsidrat li d doża ta' lopinavir/ritonavir tiżdied għal 300/75 mg/m ² darbtejn kuljum mal-ikel meta tinghata flimkien ma' Viramune, partikolarment f'pazjenti li huma suspettati li għandhom suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: L-għoti flimkien ma ritonavir ma jwassal għal ebda bidla klinikament rilevanti fil-livelli ta' nevirapine fil-plażma.	Ritonavir u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Saquinavir/ritonavir	Id- <i>data</i> limitata disponibbli b'kapsula ta' għell artab ta' saquinavir imsaħħah b'ritonavir ma tindika l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn saquinavir imsaħħah b'ritonavir u nevirapine	Saquinavir/ritonavir u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' din il-medicina meta tinghata mal-ohra. It- <i>data</i> limitata disponibbli minn studju ta' fażi IIa f'pazjenti infettati bl-HIV wera tnaqqis mhux klinikament sinifikanti ta' 20% fis-C _{min} ta' TPV.	Tipranavir u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMPEDITURI TAD-DHUL		
Enfuvirtide	Minhabba l-passaġġ metaboliku mhux mistenni li jkun interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti bejn enfuvirtide u nevirapine.	Enfuvirtide u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1.01 (0.6 -1.55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} \leftrightarrow 1.54 (0.94-2.52) meta mqabbla ma' kontrolli storiċi Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine ma tkejlux u mhux mistenni li jkun hemm xi effett.	Maraviroc u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMPEDITURI TA' INTEGRASE		
Elvitegravir/ cobicistat	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Cobicistat, inibitur ta' ċitokrom P450 3A, jinibixxi b'mod sinifikanti l-enzimi tal-fwied, kif ukoll passagġi metabolici oħrajn. Għalhekk, l-għoti flimkien x'aktarx li se jirriżulta f'livelli mibdula ta' cobicistat u Viramune fil-plażma.	L-għoti flimkien ta' Viramune ma' elvitegravir flimkien ma' cobicistat mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	L-ebda <i>data</i> klinika mhi disponibbli. Minħabba l-passagġ metaboliku ta' raltegravir mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet.	Raltegravir u Viramune jistgħu jinghataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid doża.
ANTIBIJOTIĊI		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC \downarrow 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C_{min} \downarrow 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C_{max} \downarrow 0.77 (0.69-0.86) Metabolit 14-OH clarithromycin AUC \uparrow 1.42 (1.16-1.73) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{min} \leftrightarrow 0 (0.68-1.49) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{max} \uparrow 1.47 (1.21-1.80) Nevirapine AUC \uparrow 1.26 Nevirapine C_{min} \uparrow 1.28 Nevirapine C_{max} \uparrow 1.24 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.	L-espożizzjoni ta' clarithromycin tnaqqset b'mod sinifikanti, l-espożizzjoni għal metabolit 14-OH żdiedet. Peress li l-metabolit attiv ta' clarithromycin għandu attività mnaqqsa kontra l- <i>kumpless intracellulari ta' Mycobacterium avium</i> l-attività globali kontra l-patoġenu tista' tinbidel. Alternattivi għal clarithromycin, bħal azithromycin għandhom jiġu kkunsidrati. Monitoraġġ mill-qrib għal abnormalitajiet tal-fwied hu rakkomandat.

<p>Rifabutin 150 jew 300 mg QD</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Ġie rrapportat li kien hemm żjeda mhix klinikament rilevanti fit-tneħħija apparenti ta' nevirapine (b'9%) meta mqabbel ma' <i>data</i> storika</p>	<p>Ma deher l-ebda effett sinifikanti fil-parametri PK medji ta' rifabutin u Viramune. Rifabutin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr l-ebda aġġustamenti fid-doża. Madankollu, minhabba l-varjabilità għolja bejn pazjent u iehor, xi pazjenti jistgħu jhossu żidiet kbar fl-espożizzjoni għal rifabutin u jistgħu jkunu f'riskju oġhla għal tossiċità minn rifabutin. Għalhekk għandha tintuża l-kawtela meta dan jingħata ma' medicina oħra.</p>
<p>Rifampicin 600 mg QD</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 meta mqabbel ma' kontrolli storiċi.</p>	<p>Mhux rakkomandat li rifampicin jingħata flimkien ma' Viramune (are sezzjoni 4.4). Tobba li jeħtieġu jitrattaw pazjenti ko-infettati bit-tuberkolożi u li qed jużaw kors maħsub li fih Viramune jistgħu jikkunsidraw li jagħtu rifabutin fl-istess ħin minflok.</p>
ANTIFUNGALI		
<p>Fluconazole 200 mg QD</p>	<p>Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85-0.99)</p> <p>Espożizzjoni għal Nevirapine: ↑100% meta mqabbel ma' tagħrif storiku meta nevirapine ngħata waħdu.</p>	<p>Għandha tintuża l-kawtela jekk il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minhabba r-riskju ta' żieda fl-espożizzjoni għal Viramune.</p>
<p>Itraconazole 200 mg QD</p>	<p>Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C_{min} ↓ 0.13 Itraconazole C_{max} ↓ 0.62</p> <p>Nevirapine: ma kienx hemm differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' nevirapine.</p>	<p>Aġġustament biex tingħata doża oġhla ta' itraconazole għandu jiġi kkunsidrat meta ż-żewġ sustanzi jingħataw flimkien.</p>

Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C _{min} ND Ketoconazole C _{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Livelli ta' nevirapine fil-plażma: ↑ 1.15-1.28 meta mqabbla ma' kontrolli storiċi.	Mhux rakkomandat li ketoconazole u Viramune jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).
ANTIVIRALI GĦAL EPATITE B U Ċ KRONIKA		
Adefovir	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajef ta' nevirapine minn adefovir (ara sezzjoni 5.1), dan ma ġiex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhux mistenni. Adefovir ma influwenzax kwalunkwe mill-isoformi komuni ta' CYP magħrufa li huma involuti fil-metaboliżmu tal-mediċina tal-bniedem u jiġi eliminat mill-kliewi. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Adefovir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Entecavir	Entecavir mhux subtrat, induttur jew inibitur tal-enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' entecavir, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Entecavir u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Interferons (pegylated interferons alfa 2a u alfa 2b)	Interferons m'għandhom l-ebda effett magħruf fuq CYP 3A4 jew 2B6. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Interferons u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Ribavirin	Riżultati ta' studji <i>in vitro</i> wrew antagoniżmu dgħajef ta' nevirapine minn ribavirin (ara sezzjoni 5.1), dan ma ġiex ikkonfermat fil-provi kliniċi, u tnaqqis fl-effikaċja mhux mistenni. Ribavirin ma jinibix l-enzimi ta' ċitokrom P450, u m'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li ribavirin jinduċi l-enzimi tal-fwied. L-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra mhi mistennija.	Ribavirin u Viramune jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Telbivudine	Telbivudine mhuwiex substrat, induttur jew inibitur tas-sistema ta' enzimi ta' citokrom P450 (CYP450). Minhabba l-passaġġ metaboliku ta' telbivudine, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra mhi mistennija.	Telbivudine u Viramune jistgħu jinghataw flimkien minghajr aġġustamenti fid-doża.
ANTAĊIDI		
Cimetidine	ma deher l-ebda effett sinifikanti fil-parametri PK ta' cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Cimetidine u Viramune jistgħu jinghataw flimkien minghajr aġġustamenti fid-doża.
ANTITROMBOTIĊI		
Warfarin	L-interazzjoni bejn nevirapine u l-aġent antitrombotiku warfarin hi kumplessa, bil-potenzjal kemm ta' żidiet kif ukoll ta' tnaqqis fil-hin tal-koagulazzjoni meta jintużaw flimkien.	Monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' antikoagulazzjoni hu meħtieġ.
KONTRAĊETTIVI		
Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg kull 3 xhur	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C_{max} ↑ 1.20	L-ġhoti flimkien ta' Viramune ma bidilx l-effetti tat-trażzin tal-ovulazzjoni ta' DMPA. DMPA u Viramune jistgħu jittiehdu f'ikien minghajr aġġustamenti fid-doża.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67 - 0.97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0.94 (0.79 - 1.12)	Kontraċettivi ormonali li jittiehdu mill-halq m'għandhomx jintużaw bhala l-metodu ewlieni ta' kontraċezzjoni f'nisa li qed jiehdu Viramune (are sezzjoni 4.4). Doži xierqa għal kontraċettivi ormonali (li jittiehdu mill-halq jew forom oħra ta' applikazzjoni) li mhumiex DMPA li jittiehdu flimkien ma' Viramune ma kinux stabbiliti fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70 - 0.93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0.84 (0.73 - 0.97)	
ANALĠESIĊI/OPJOJDI		
Doži Individwali ta' Methadone lil Pazjenti	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31 - 0.51) Methadone C_{min} ND Methadone C_{max} ↓ 0.58 (0.50 - 0.67)	Pazjenti li jkunu fuq il-methadone li jibdeu it-terapija b'Viramune għandhom jiġu mmonitorjati għal evidenza ta' tiżmim, u d-doża tal-methadone għandha tiġi aġġustata kif suppost.

PRODOTTI MINN HXEJJEJ		
St. John's Wort	Il-livelli ta' nevirapine fis-serum jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess hin tal-preparazzjoni ta' St. John's Wort St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Dan minhabba l-induzzjoni minn enżimi tal-metabolizmu tal-prodott mediċinali u/jew proteini tat-transport minn St. John's Wort.	Tahlitiet bi hxejjex li fihom St. John's Wort u Viramune m'għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent diġà jkun qed jiehu St. John's Wort iċċekkja l-livell ta' nevirapine u jekk possibbli l-livelli virali u waqqaf St. John's Wort. Il-livelli ta' nevirapine jistgħu jizziedu malli jitwaqqaf St. John's Wort. Id-doża ta' Viramune jista' jkollha tiġi aġġustata. L-effett induttiv jista' jppersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tat-trattament b' St. John's Wort.

Tagħrif ieħor:

Metaboliti ta' nevirapine: Studju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem indika li l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine ma kinux affettwati bil-preżenza ta' dapsone, rifabutin, rifampicin, u trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole u erythromycin impediexew b' mod sinifikanti l-produzzjoni ta' metaboliti hydroxylated ta' nevirapine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi bħala l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni, għax nevirapine jista' jbaxxi l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjonijiet 4.4 & 4.5).

Tqala

Bħalissa, it-tagħrif disponibbli għal nisa tqal juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid. Sal-lum, l-ebda tagħrif epidemjoloġiku ieħor mhux disponibbli. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi waqt studji li saru fuq firien u fniek tqal (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda studju ta' min joqgħod fuqu u b'kontrolli tajbin fuq nisa tqal. Nevirapine għandu jiġi preskritt b'kawtela lin-nisa tqal (ara sezzjoni 4.4). Peress li l-epatotossicità hija aktar frekwenti f'nisa li għandhom l-għadd taċ-ċelluli CD4 oġħla minn 250 ċellula/mm³ b'HIV-1 RNA li seta' jiġi osservat fil-plażma (50 kopja/ml), dawn il-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati f'deċiżjoni terapewtika (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġi ssostanzjat li l-assenza ta' zieda fir-riskju ta' tossicità li kienet osservata f'nisa ttrattati fil-passat li jkunu qed jibdew trattament b'nevirapine b'ammont virali li ma jkunx jistax jiġi osservat (inqas minn 50 kopja/ml ta' HIV-1 fil-plażma) u għadd ta' ċelluli CD4 ta' iżjed minn 250 ċellula/mm³ japplika wkoll għal nisa tqal. L-istudji kollha li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali li kienu jindirizzaw din it-tema, speċifikament eskcludew lil nisa tqal, kien hemm nuqqas ta' rappreżentazzjoni ta' nisa tqal fi studji dwar koorti kif ukoll f'meta-analizzijiet.

Treddigh

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Fi studji dwar tossikoloġija riproduttiva, kienet osservata evidenza ta' indeboliment fil-fertilità fil-firien.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

M'hemm l-ebda studji speċifiċi dwar il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal għeja waqt it-trattament b'nevirapine. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq karozza jew thaddem xi makkinarju Jekk il-pazjenti jkollhom l-għeja, għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew it-thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rapportati ta' spiss waqt il-provi kliniċi kollha li saru bit-terapija ta' Viramune li jerħi l-medicina bil-mod fit-trattament ta' pazjenti li qatt ma jkunu ġew ittrattati fil-passat (li jinkludi l-perjodu ta' introduzzjoni għall-pilloli li jerħu l-medicina fil-pront) fi studju kliniku 1100.1486 (VERxVE) kienu raxx, nawseja, testijiet abnormali tal-funzjonament tal-fwied, uġiġħ ta' ras, għeja, epatite, uġiġħ addominali, dijarea u deni. M'hemm l-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina godda għal Viramune pilloli li jerħu l-medicina fil-pront li ma ġewx identifikati fil-passat għall-Viramune pilloli li jerħu l-medicina fil-pront u suspensjoni orali.

L-esperjenza ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ta' nevirapine wriet li l-aktar effetti mhux mixtieqa serji huma: is sindromu ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika epidermali, epatite serja/ insuffiċjenza tal-fwied, u reazzjoni minhabba l-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici li huma kkaratterizzati b'raxx u sintomi avversi fil-ġisem bħad deni, artalaġġa, uġiġħ fil-muskoli, u limfodenopatija, kif ukoll problemi vixxerali bħal epatite, eosinofilja, granulocitopenija u disfunzjoni renali. L-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jehtieg monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Dawn li ġejjin huma reazzjonijiet avversi li setgħu sehhew minhabba t-tehid ta' Viramune pilloli li jerħu l-medicina bil-mod ġew irrappurtati. Il-frekwenzi mogħtija hawn taht huma stmati fuq rati ta' inċidenza kruda ta' reazzjonijiet avversi osservati fil-gruppi li kienu qed jieħdu Viramune li jerħi l-medicina fil-pront (perjodu ta' introduzzjoni, Tabella 1) u Viramune li jerħi l-medicina bil-mod (fażi b'għażla kawwali/fażi ta' manteniment, Tabella 2) ta' studju kliniku 1100.1486 b'1,068 pazjent esposti għal Viramune fuq bażi ta' tenofovir/emtricitabine.

Il-frekwenza hija mfissra permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ($< 1/10,000$)

Tabella 1: Perjodu ta' introduzzjoni b'Viramune li jerħi l-medicina fil-pront

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni	granulocitopenija
Rari	anemija

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux komuni	sensittività eċċessiva (li tinkludi reazzjoni anafilattika, angioedema, urticaria), reazzjoni kkawzata mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici, reazzjoni anafilattika
-------------	--

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni	uġiġħ ta' ras
--------	---------------

Disturbi gastro-intestinali

Komuni	uġiġħ addominali, nawseja, dijarea
Mhux komuni	rimettar

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni suffejra, epatite fulminanti (li tista' tkun fatali)
Komuni epatite (li tinkludi epatotossicità severa u ta' periklu għall-ħajja) (0.09%)

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni raxx (6.7%)
Mhux komuni Sindromu ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika (li tista' tkun fatali) (0.2%), anġjoedema, urtikarja*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux komuni artralġja, uġiġħ tal-muskoli

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Common għeja, deni

Investigazzjonijiet

Mhux komuni test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (żieda f' alanine aminotransferase; żieda fi transaminases; żieda f' aspartate aminotransferase; żieda f' gamma-glutamyltransferase; żieda fl-enzimi tal-fwied; ipertransaminasemnija), tnaqqis tal-phosphorus fid-dem, żieda fil-pressjoni tad-dem

Tabella 2: Fażi ta' manteniment ta' Viramune li jerhi l-medicina bil-mod

Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni anemija, granulocitopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux komuni sensittività eċċessiva (li tinkludi reazzjoni anafilattika, anġjoedima urtikarja), reazzjoni tal-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici, reazzjoni anafilattika

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni uġiġħ ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni uġiġħ addominali, nawseja, rimettar, dijarea

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni epatite (li tinkludi epatotossicità severa ta' periklu għall-ħajja) (1.6%)
Mhux komuni suffejra, epatite fulminanti (li tista' tkun fatali)

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni raxx (5.7%)
Mhux komuni Sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika (li tista' tkun fatali) (0.6%), anġjodema, urtikarja

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux komuni artralġja, uġiġħ tal-muskoli

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni għeja
Mhux komuni deni

Investigazzjonijiet

Komuni test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (żieda f'alanine aminotransferase; żieda fi transaminases; żieda f'aspartate aminotransferase; żieda f'gamma-glutamyltransferase; żieda fl-enzimi tal-fwied; ipertransaminasemnija), tnaqqis tal-phosphorus fid-demm, żieda fil-pressjoni tad-demm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati fi studji oħrajn dwar nevirapine jew permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma ġewx osservati fl-istudju kliniku kkontrollat 1100.1486, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali. Billi granulocitopenija, reazzjoni minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistematiċi, reazzjoni anafilattika, suffejra, epatite fulminanti (li tista' tkun fatali), urtikarja, tnaqqis tal-phosphorus fid-demm u żieda fil-pressjoni tad-demm fil-perjodu ta' introduzzjoni b'Viramune li jerħi l-medicina fil-pront ma ġewx osservati fi studju 1100.1486, il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata minn kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal nevirapine li jerħi l-medicina fil-pront fil-perjodu ta' introduzzjoni tal-istudju kliniku kkontrollat 1100.1486, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali (n= 1,068).

Għaldaqstant, billi anemija, granulocitopenija, reazzjoni anafilattika, suffejra, Sindromu ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika (li tista' tkun fatali), anġioedema, tnaqqis fil-livell ta' phosphorus fid-demm u żieda fil-pressjoni tad-demm matul il-fażi ta' manteniment b'Viramune pilloli li jerħu l-medicina bil-mod ma ġewx osservati fi studju 1100.1486, il-kategorija ta' frekwenza ġiet stmata minn kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal nevirapine li jerħi l-medicina fil-pront fil-fażi ta' manteniment tal-istudju kliniku ikkontrollat 1100.1486, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali (n= 505).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew rapportati wkoll meta nevirapine intuża: flimkien ma' sustanzi anti-retrovirali oħra: pankreatite, newropatija periferika u tromboцитopenija. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma komunament assoċjati ma' medicini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jseħħu meta nevirapine jiġi użat flimkien ma' medicini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabbli li dawn il-każijiet isehħu minħabba trattament b' reazzjonijiet avversi isehħu minħabba trattament b'nevirapine. Sindromi ta' falliment epatiku u renali ġew rapportati rarament b'terapija ta' kombinazzjoni.

F'pazjenti infettati b'HIV li għandhom defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien li tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrosi ġew irrappurtati, partikolarment f'pazjenti li ġeneralment għandhom predispożizzjonijiet magħrufa, mard ta' l-HIV avvanzat jew huma esposti fuq tul taż-żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Il-ġilda u t-tessuti ta' taht il-ġilda

L-aktar tossiċità klinika komuni ta' nevirapine hija raxx. Ir-raxxijiet huma normalment minn ħfief sa moderati, li jikkonsistu minn infafet kutaneji eritematiċi makulopapulari bi jew bla prurite, u li ssibhom fit-tronk, il-wiċċ, jew fl-estremittajiet tal-ġisem. Sensittività eċċessiva (li tinkludi eazzjoni anafilattika, anġioedema u urtikarja) ġiet irrappurtata. Ir-raxxijiet jiżviluppaw wahedhom, jew ma' reazzjoni minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistematiċi fejn ikun hemm diversi sintomi mal-ġisem kollu bħal deni, artralġja, uġiġħ ta' muskoli, u limfadenopatija, kif ukoll problemi vixxerali, bħal epatite, eosinofilija, granulocitopenija u problemi fil-kliewi.

Kien hemm pazjenti li ġew trattati b'nevrapine, u kellhom reazzjonijiet tal-ġilda qawwija jew li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja, inklużi s-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN). Ġew rapportati wkoll każijiet fatali ta' SJS, TEN u reazzjoni minhabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici. Fil-biċċa l-kbira, ir-raxxijiet qawwija ġraw wara l-ewwel 6 ġimgħat ta' trattament b'xi wħud mill-pazjenti kellhom bżonn jinżammu l-isptar waqt li pazjent wieħed kellu bżonn kirurgija (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju 1100.1486 (VERxVE) pazjenti li qatt ma rċievew trattament antiretrovirali fil-passat, irċievew doża ta' introduzzjoni ta' Viramune 200 mg li jerħi l-medicina fil-pront darba kuljum għal 14-il jum (n=1,068), u mbagħad intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Viramune 200 mg li jerħi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum jew Viramune 400 mg li jerħi l-medicina bil-mod darba kuljum. Il-pazjenti kollha rċievew tenofovir + emtricitabine bħala terapija fl-isfond. *Data* dwar is-sigurtà kienet tinkludi l-viżti kollha tal-pazjenti sal-punt ta' żmien meta l-aħħar pazjent temm 144 ġimgħa tal-prova. Din tinkludi wkoll id-*data* tas-sigurtà għall-viżti tal-pazjenti fl-estensjoni open label ta' wara ġimgħa 144 (li fiha pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament li temmew il-faži blinded ta' 144 ġimgħa setgħu jidhlu). Raxx sever jew ta' theddida għall-hajja li kien ikkunsidrat bħala relatat mat-trattament b'nevrapine seħħ f'1.1% tal-pazjenti matul il-perjodu ta' introduzzjoni b'Viramune li jerħi l-medicina fil-pront. Seħħ raxx sever f'1.4% u 0.2% tal-gruppi li kienu jiehdu Viramune li jerħi l-medicina fil-pront u Viramune li jerħi l-medicina bil-mod rispettivament matul il-faži li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali. Ma ġew irrappurati l-ebda avvenimenti ta' raxx ta' periklu għall-hajja (Grad 4) li kienu kkunsidrati li kienu relatati ma' Viramune matul il-faži ta' dan l-istudju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali. Sitt każijiet tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson ġew irrappurtati fl-istudju; kollha hliet wieħed seħħew fl-ewwel 30 jum tat-trattament b'nevrapine.

Fi studju 1100.1526 (TRANxITION), pazjenti fuq trattament b'Viramune 200 mg li jerħi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum għal mill-inqas 18-il ġimgħa, intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Viramune 400 mg li jerħi l-medicina bil-mod darba kuljum (n=295) jew jibqgħu fuq it-trattament tagħhom li jerħi l-medicina fil-pront (n=148). F'dan l-istudju, l-ebda raxx ta' Grad 3 jew 4 ma ġie osservat fl-ebda wieħed mill-gruppi tat-trattament.

Il-fwied u s-sistema bilarja tal-marrara

L-aktar abnormalitajiet komuni li jirriżultaw minn testijiet tal-laboratorju huma żjidiet fil-fatturi mkejla permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs), li jinkludu ALAT, ASAT, GGT, bilirubin totali u alkaline phosphatase. Iż-żjieda fil-GGT mingħajr sintomi oħrajn, hija l-aktar komuni. Ġew irrappurtati każijiet ta' suffejra. Kien hemm każijiet ta' pazjenti li użaw nevrapine u qabardhom epatite (qawwija u ta' periklu għal hajja minhabba tossiċità għal fwied; kif ukoll epatite fulminanti fatali). L-aħjar previżjoni ta' problema serja tal-fwied kienet meta jkun hemm il-linja ta' riferiment bażi elevata fir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied. L-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament huwa perijodu kritiku li jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju 1100.1486 (VERxVE), pazjenti li qatt ma rċievew trattament fil-passat, irċievew doża ta' introduzzjoni ta' Viramune 200 mg li jerħi l-medicina fil-pront darba kuljum għal 14-il jum u mbagħad intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Viramune 200 mg li jerħi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum jew Viramune 400 mg li jerħi l-medicina bil-mod darba kuljum. Il-pazjenti kollha rċievew tenofovir + emtricitabine bħala terapija fl-isfond. Il-pazjenti kienu rreġistrati b'għadd CD4 ta' <250 ċelluli/mm³ għan-nisa u <400 ċelluli/mm³ għall-irġiel. *Data* dwar sintomi potenzjali ta' avvenimenti epatici ngabru b'mod prospettiv f'dan l-istudju. Id-*data* dwar is-sigurtà tinkludi l-viżti kollha tal-pazjenti saż-żmien tat-tlestija tal-aħħar pazjent ta' ġimgħa ta' studju 144. L-inċidenza ta' avvenimenti epatici sintomatiċi matul il-perjodu ta' introduzzjoni b'Viramune li jerħi l-medicina fil-pront kienet ta' 0.5%. Wara l-perjodu ta' introduzzjoni, l-inċidenza ta' avvenimenti epatici sintomatiċi kienet ta' 2.4% fil-grupp ta' Viramune li jerħi l-medicina fil-pront u 1.6% fil-grupp ta' Viramune li jerħi l-medicina bil-mod. B'mod ġenerali, kien hemm inċidenza komparabbli ta' avvenimenti epatici sintomatiċi fost l-irġiel u n-nisa rreġistrati f'VERxVE.

Fi studju 1100.1526 (TRANxITION), ma ġew osservati l-ebda avvenimenti epatiċi kliniċi ta' Grad 3 jew 4 fl-ebda wiehed mill-gruppi tat-treatment.

Popolazzjoni pedjatrika

Minn esperjenza mill-istudju b'Viramune pilloli li jerġu l-medicina fil-pront u suspensjoni orali msejsa fuq 361 pazjent tifel u tifla li l-maġġoranza tagħhom irċevew treatment ta' kombinazzjoni b'ZDV u/jew ddI, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni għal nevirapine kienu bħal dawk osservati fl-adulti. Granuloċitopenija kienet osservata aktar frekwentament fit-tfal. Fi studju (ACTG 180) *open-label* (ACTG 180) granuloċitopenija assessjata bħala relatata mal-prodott mediċinali seħħet f'5/37 (13.5%) pazjent. F'ACTG 245, studju double-blind li sar bi placebo bħala kontroll, il-frekwenza ta' granuloċitopenija relatata mal-prodott mediċinali kienet ta' 5/305 (1.6%). F'din il-popolazzjoni ġew irrapportati każijiet iżolati ta' sindromu ta' Stevens-Johnson jew sindromu ta' transazzjoni Stevens-Johnson/nekroliżi epidermali tossika.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' nevirapine. Kien hemm każijiet ta' doża eċċessiva b' Viramune li jerġi l-medicina fil-pront minn 800 sa 6,000 mg kuljum għal 15-il jum. Il-pazjenti qabadhom edema, eritema nodosum, għeja, deni, uġiġħ ta' ras, nuqqas ta' rقاد, dardir, infiltrament ġol-pulmuni, raxx, mejt, rimettar, żjieda fl-enzimi transaminases, u tnaqqis fil-piż korporali. Dawn l-effetti kollha telqu meta nevirapine twaqqaf.

Popolazzjoni pedjatrika

Każ wiehed ta' doża eċċessiva aċċidentali massiva f'tarbija tat-twelid kien rrapportat. Id-doża li nbelgħet kienet ta' 40 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 mg/kg/kuljum. Newtropenija u iperlaktatamija ħfief u iżolati kienu osservati, li spontanjamment sparixxew fi żmien ġimġha mingħajr l-ebda kumplikazzjonijiet kliniċi. Sena wara, l-iżvilupp tat-tarbija baqa' normali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antivirali għal użu sistemiku, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Kodiċi ATC: J05AG01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nevirapine huwa NNRTI ta' HIV-1. Nevirapine huwa impeditur mhux kompettitiv bl-HIV-1 reverse transcriptase, imma m'għandux effett inibitorju bijoloġikament sinifikanti fuq HIV-2 reverse transcriptase jew fuq DNA polymerases α , β , γ , jew δ .

Attività antivirali *in vitro*

Nevirapine kellu valur medjan ta' EC₅₀ (50% konċentrazzjoni inibitorja) ta' 63 nM fuq kampjuni minn panew ta' HIV-1 minn grupp M minn clades A, B, C, D, F, G, u H u l-għamliet rikombinanti li jiċċirkolaw (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG u CRF12_BF li jirreplikaw fiċ-ċelluli 293 tal-kilwa embrijonika umana. F'panew ta' 2,923 kampjun kliniku li prinċipalment kienu HIV-1 minn sottotip B,

il-valur medju ta' EC_{50} kien ta' 90nM. Valuri simili ta' EC_{50} kienu miksba meta l-attività antivirali ta' nevirapine giet imkejla f'ċelluli mononukleari, makrofagi derivati minn monoċiti jew f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi fid-demem periferali. Nevirapine ma kellux attività antivirali fil-koltura ta' ċelluli kontra kampjuni HIV-1 jew HIV-2 minn grupp O.

Nevirapine f'kombinazzjoni ma' efavirenz wera attività antagonistika qawwija kontra l-HIV-1 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5) u kien addittiv sa antagonistiku mal-inibitur tal-protease ritonavir jew l-inibitur fużjonali enfuvirtide. Nevirapine wera attività addittiva sa sinerġistika kontra l-HIV-1 flimkien ma' l-inibituri ta' protease, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir u tipranavir, u l-NRTIs abacavir, didanosine emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir u zidovudine. L-attività kontra HIV-1 ta' nevirapine kienet antagonizzata bil-mediċina prodott mediċinali adefovir kontra l-HBV adefovir u bil-prodott mediċinali ribavirin *in vitro*.

Reżistenza

Kampjuni ta' HIV-1 b'suxxetibilità mnaqqsa (100-250 darba) għal nevirapine tfaċċaw fil-koltura ta' ċelluli. Analizi ġenotipika wriet mutazzjonijiet fil-gene RT Y181C u/jew V106A ta' HIV-1 skont ir-razza tal-virus u r-razza ta' ċelluli użati. Iż-żmien sakemm tfaċċat ir-reżistenza għal nevirapine fil-koltura ta' ċelluli ma nbidlitx meta l-għażla kienet tinkludi nevirapine f'kombinazzjoni ma' diversi NNRTIs oħra.

L-analizi ġenotipika ta' kampjuni minn pazjenti inkonsapevoli għal antiretrovirali li esperjenzaw falliment viroloġiku (n=71) li qegħdin fuq nevirapine darba kuljum (n=25) jew darbtejn kuljum (n=46) f'kombinazzjoni ma' lamivudine u stavudine għal 48 ġimgħa wriet li kampjuni minn 8/25 u 23/46 pazjent, rispettivament, kien f'hom wiehed jew aktar mis-sostituzzjonijiet li ġejjin assoċjati mar-reżistenza ta' NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L u M230L.

Analizi ġenotipika twettqet fuq iżolati minn 86 pazjenti li qatt ma rċieww trattament antiretrovirali fil-passat, li ma komplewx bl-istudju VERxVE (1100.1486) wara kellhom kollass viroloġiku (rebound, rispons parzjali) jew minhabba avveniment avvers jew li kellhom zieda temporanja fl-ammont virali matul il-kors tal-istudju. L-analizi ta' dawn il-kampjuni ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum jew Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod darba kuljum flimkien ma' tenofovir u emtricitabine, uriet li iżolati minn 50 pazjent kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza mistennija b'kors ibbażat fuq nevirapine. Minn dawn il-50 pazjent, 28 żviluppaw reżistenza għal efavirenz u 39 żviluppaw reżistenza għal etravirine (l-iktart mutazzjoni ta' reżistenza emergenti frekwenti kienet Y181C). Ma kien hemm l-ebda differenzi bbażati fuq il-formulazzjoni li ttiehdet (Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum jew li jerħi l-mediċina bil-mod darba kuljum).

Il-mutazzjonijiet osservati meta seħħ il-kollass kienu daww mistennija b'kors ibbażat fuq nevirapine. Żewġ sostituzzjonijiet godda fuq kodoni li qabel kienu assoċjati ma' reżistenza għal nevirapine ġew osservati: pazjent wiehed b'Y181I fil-grupp ta' Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wiehed b'Y188N fil-grupp ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront; ir-reżistenza għal nevirapine giet ikkonfermata mill-fenotip.

Reżistenza inkroċjata

Ġiet osservata reżistenza inkroċjata għar-razez ta' HIV li tfaċċat malajr għal NNRTIs *in vitro*. Reżistenza inkroċjata għal efavirenz hija mistennija wara falliment viroloġiku b'nevirapine. Skont ir-riżultati ta' testijiet ta' reżistenza, programm ta' trattament li fih etravirine jista' jintuża wara dan. Reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u jew impedituri tal-protease bl-HIV, impedituri tal-integrase bl-HIV, jew impedituri tad-dħul bl-HIV mhix probabbli peress li l-miri enzimatiċi involuti huma differenti. Hekk ukoll il-potenzjal għal reżistenza inkroċjata bejn nevirapine u NRTIs huwa baxx peress li l-molekuli għandhom siti ta' rbit differenti fuq ir-reverse transcriptase.

Riżultati kliniċi

Viramune gie valorizzat kemm fuq pazjenti inkonsapevoli mit-trattament kif ukoll fuq pazjenti b'esperjenza ta' trattament.

Studji kliniċi b'pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

L-effikaċja klinika ta' Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod hi bbażata fuq *data* ta' 48 ġimgħa minn studju ta' fażi 3 li fih il-parteciċipanti ntagħzlu b'mod każwali, double-blind, double-dummy (VERxVE - Studju 1100.1486) f'pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat, u fuq *data* ta' 24 ġimgħa minn studju li fih il-parteciċipanti ntagħzlu b'mod każwali, open-label f'pazjenti li qalbu minn Viramune pilloli li jerħu l-mediċina fil-pront għal mogħtija darbtejn kuljum għal Viramune pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod mogħtija darba kuljum (TRANxITION - studju 1100.1526).

Pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat

VERxVE (studju 1100.1486) hu studju ta' fażi 3 li fih pazjenti li qatt ma rċiew trattament fil-passat, irċiew Viramune 200 mg li jerħi l-mediċina fil-pront darba kuljum għal 14-il jum u mbagħad intgħazlu b'mod każwali biex jirċievu jew Viramune 200 mg li jerħi l-mediċina fil-pront darbtejn kuljum jew Viramune 400 mg li jerħi l-mediċina bil-mod darba kuljum. Il-pazjenti kollha rċiew tenofovir + emtricitabine bhala terapija fl-isfond. Il-każwalità ġiet stratifikata bl-iscreening tal-livell ta' HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ kopji/ml u $> 100,000$ kopja/mL). Karatteristiċi demografiċi magħzula u karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi qed jintwerew f'Tabella 1.

Tabella 1: Karatteristiċi Demografici u Karatteristiċi tal-Marda fil-Linja Bażi fi studju 1100.1486

	Viramune li jerhi l-medicina fil- pront n=508*	Viramune li jerhi l-medicina bil- mod n=505
Sess		
- Irġiel	85%	85%
- Nisa	15%	15%
Razza		
- Bojod	74%	77%
- Suwed	22%	19%
- Asjatiċi	3%	3%
- Ohrajn **	1%	2%
Reġjun		
- Amerika ta' Fuq	30%	28%
- Ewropa	50%	51%
- Amerika t'Isfel	10%	12%
- Afrika	11%	10%
HIV-1 RNA fil-Plażma fil-Linja Bażi (log₁₀ kopji/ml)		
- Medja (SD)	4.7 (0.6)	4.7 (0.7)
- ≤100,000	66%	67%
- >100,000	34%	33%
Ghadd ta' CD4 fil-linja bażi (ċelluli/mm³)		
- Medja (SD)	228 (86)	230 (81)
Sottotip ta' HIV-1		
- B	71%	75%
- Mhux B	29%	24%

* Jinkludi 2 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali iżda qatt ma rċivew prodotti mediċinali blinded.

** Jinkludi Amerikani Indjani/indigeni mill-Alaska u persuni mill-gzejjer Hawaii/Pacifiċi.

Tabella 2 tiddekrivi r-rizultati wara 48 ġimgħa fi studju VERxVE (1100.1486). Dawn ir-rizultati jinkludu l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali wara l-perjodu ta' introduzzjoni ta' 14-il jum b'Viramune li jerħi l-medicina fil-pront u rievew mill-inqas doża waħda tal-prodott medicinali b'mod blinded.

Tabella 2: Rizultati wara 48 ġimgħa fi studju 1100.1486*

	Viramune li jerħi l-medicina fil-pront n=506	Viramune li jerħi l-medicina bil-mod n=505
Responder viroloġiku (HIV-1 RNA <50 kopji/ml)	75.9%	81.0%
Kollass viroloġiku	5.9%	3.2%
- Qatt imrażżan sa ġimgħa 48	2.6%	1.0%
- Rebound	3.4%	2.2%
Ma komplewx il-prodott medicinali qabel ġimgħa 48	18.2%	15.8%
- Mewt	0.6%	0.2%
- Avvenimenti avversi	8.3%	6.3%
- Ohrajn**	9.3%	9.4%

* Jinkludi pazjenti li rievew mill-inqas doża waħda tal-prodott medicinali b'mod blinded wara l-każwalità. Pazjenti li waqqfu t-ttrattament matul il-perjodu ta' introduzzjoni huma esklużi.

** Jinkludi pazjenti mitlufa minhabba l-follow-up, kunsens irtirat, nuqqas ta' konformità, nuqqas ta' effikaċja, tqala, u ohrajn.

F'ġimgħa 48, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 184 ċelluli/mm³ u 197 ċelluli/mm³ għall-gruppi li kienu qed jirċievu Viramune li jerħi l-medicina fil-pront u Viramune li jerħi l-medicina bil-mod rispettivament.

Tabella 3 turi r-rizultati wara 48 ġimgħa fi studju 1100.1486 (wara l-każwalità) skont l-ammont virali fil-linja bażi.

Tabella 3: Rizultati wara 48 ġimgħa fi studju 1100.1486 (wara l-każwalità) skont l-ammont

	Numru b'rispons/numru totali (%)		Differenza f' % (95% CI)
	Viramune li jerħi l-medicina fil-pront	Viramune li jerħi l-medicina bil-mod	
Stratus tal-ammont virali fil-linja bażi HIV-1 (kopji/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)
Total	384/506 (75.9%)	409/505 (81.0%)	4.9 (-0.1, 10.0)**

* Jinkludi pazjenti li rievew mill-inqas doża waħda tal-prodott medicinali b'mod blinded wara l-każwalità. Pazjenti li waqqfu t-ttrattament matul il-perjodu ta' introduzzjoni huma esklużi.

** Ibbażat fuq l-istatistika ta' Cochran bil-korrezzjoni għall-kontinwità għall-kalkolu tal-varjanza

Il-perċentwali totali ta' dawk li rrispondeu għat-ttrattament osservata fi studju 1100.1486 (li tinkludi fil-perjodu ta' introduzzjoni), irrispettivament mill-formulazzjoni, hi ta' 793/1,068 = 74.3%. Id-denominatur 1,068 jinkludi 55 pazjent li waqqfu t-ttrattament matul il-perjodu ta' introduzzjoni, u żewġ pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali iżda li qatt ma' ġew ittrattati bid-doża każwali. In-numeratur 793 hu n-numru ta' pazjenti li rrispondeu għat-ttrattament wara 48 ġimgħa (384 minn gruppi ta' trattament li kienu qed jieħdu medicina li terħi fil-pront u 409 li kienu qed jieħdu medicina li terħi bil-mod).

Lipidi, Tibdil mil-linja bażi

Tibdil mil-linja bażi fil-lipidi fl-istat sajjem qed jintwera f' Tabella 4.

Tabella 4: Sommarju tal-valuri tal-laboratorju tal-lipidi fil-linja baži (screening) u ġimgha 48 - studju 1100.1486

	Viramune li jerhi l-medicina fil-pront			Viramune li jerhi l-medicina bil-mod		
	Linja baži (medja) n=503	Ġimgha 48 (medja) n=407	Tibdil perċent wali* n=406	Linja baži (medja) n=505	Ġimgha 48 (medja) n=419	Tibdil perċent wali* n=419
LDL (mg/dL)	98.8	110.0	+9	98.3	109.5	+7
HDL (mg/dL)	38.8	52.2	+32	39.0	50.0	+27
Kolesterol totali. (mg/dL)	163.8	186.5	+13	163.2	183.8	+11
Kolesterol totali/HDL	4.4	3.8	-14	4.4	3.9	-12
Triglycerides (mg/dL)	131.2	124.5	-9	132.8	127.5	-7

* Il-bidla perċentwali hi l-medjan tat-tibdil fil-pazjenti mil-linja baži għal pazjenti kemm bil-valuri fil-linja baži kif ukoll il-valuri f' ġimgha 48 valuri u mhijiex differenza sempliċi tal-valuri medji fil-linja baži u f' ġimgha 48, rispettivament.

Pazjenti li jaqilbu minn Viramune li jerhi l-medicina fil-pront għal Viramune li jerhi l-medicina bil-mod

TRANxITION (studju 1100.1526) hu studju ta' Fażi 3 biex jevalwa s-sigurtà u l-attività antivirali f'pazjenti li jaqilbu minn Viramune li jerhi l-medicina fil-pront għal Viramune li jerhi l-medicina bil-mod. F'dan l-istudju open-label, 443 pazjent li diġà kienu qegħdin fuq kors antivirali 200 mg li jerhi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum b'HIV-1 RNA < 50 kopji/ml intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal Viramune 400 mg li jerhi l-medicina bil-mod darba kuljum jew Viramune 200 mg li jerhi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum. Madwar nofs il-pazjenti kellhom tenofovir + emtricitabine bħala t-terapija tagħhom fl-isfond, bil-pazjenti li kien fadal jirċievu abacavir sulfate + lamivudine jew zidovudine + lamivudine. Madwar nofs il-pazjenti kellhom mill-inqas 3 snin ta' espożizzjoni minn qabel għal Viramune li jerhi l-medicina fil-pront qabel ma daħlu fi studju 1100.1526.

Wara 24 ġimgha wara l-każwalità fl-istudju TRANxITION, 92.6% u 93.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Viramune 200 mg li jerhi l-medicina fil-pront darbtejn kuljum jew Viramune 400 mg li jerhi l-medicina bil-mod darba kuljum, rispettivament, komplew ikollhom HIV-1 RNA < 50 kopji/ml.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati ta' analiżi ta' 48 ġimgha ta' Studju mill-Afrika t'Isfel BI 1100.1368 ikkonfermaw li fil-gruppi li kienu qed jingħataw doża ta' nevirapine ta' 4/7 mg/kg u 150 mg², il-medicina kienet ittollerata tajjeb u kienet effettiva fit-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu ttrattati b' medicini antiretrovirali fil-passat. Kien osservat titjib notevoli fil-perċentwali ta' ċelluli CD4+ sa Ġimgha 48 għaż-żewġ gruppi li kienu qed jingħataw id-doża. Flimkien ma' dan, iż-żewġ korsijiet ta' dożaġġ kienu effettivi fit-tnaqqis tal-ammont virali. F'dan l-istudju li dam 48 ġimgha, ma kienu osservati l-ebda sejbiet mhux mistennija dwar is-sigurtà fi kwalunkwe wieħed mill-gruppi tad-dożaġġ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment:

Il-farmakokinetika ta' nevirapine ġew studjata fi studju dwar l-għoti ta' doża waħda (1100.1485) ta' Viramune li jerhi l-medicina bil-mod fi 17-il voluntier b'saħħithom. Il-bijodisponibilità relattiva ta' nevirapine meta ddożat bħala pillola waħda ta' 400 mg ta' Viramune li jerhi l-medicina bil-mod, meta mqabbla ma' żewġ pilloli ta' 200 mg ta' Viramune li jerhu l-medicina fil-pront, kienet ta' madwar 75%. Il-medja tal-konċentrazzjoni massima ta' nevirapine fil-plażma kienet ta' 2,060 ng/ml, imkejla bħala medja ta' 24.5 sigħat wara l-għoti ta' 400 mg Viramune pilloli li jerhu l-medicina bil-mod.

Il-farmakokinetika ta' Viramune li jerhi l-medicina bil-mod giet studjata wkoll fi studju dwar il-farmakokinetika ta' dozi multipli (studju 1100.1489) f'24 pazjent infettati bl-HIV-1 li qalbu minn terapija kronika b'Viramune li jerhi l-medicina fil-pront ghal Viramune li jerhi l-medicina bil-mod. L-AUC_{0-24,ss} ta' nevirapine u C_{min,ss} imkejla wara 19-il jum ta' doza għg mogħti fl-istat sajjem ta' Viramune 400 mg pilloli li jerħu bil-mod darba kuljum kienet ta' madwar 80% u 90%, rispettivament, tal-AUC_{0-24,ss} u C_{min,ss} imkejla meta l-pazjenti ngħataw doza b'Viramune 200 mg pilloli li jerħu l-medicina fil-pront darbtejn kuljum. Il-medja ġeometrika ta' nevirapine C_{min,ss} kienet ta' 2,770 ng/ml.

Meta Viramune li jerhi l-medicina bil-mod ġie ddozat ma' ikla b'hafna xaħam, l-AUC ta' nevirapine_{0-24,ss} u C_{min,ss} kienet ta' madwar 94% and 98%, rispettivament, tal-AUC_{0-24,ss} u C_{min,ss} imkejla meta l-pazjenti ġew iddozati b'Viramune pilloli li jerħu l-medicina fil-pront. Id-differenza fil-farmakokinetika ta' nevirapine osservata meta Viramune pilloli li jerħu l-medicina bil-mod ġew iddozati f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem jew wara l-ikel, mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti. Viramune pilloli li jerħu l-medicina bil-mod jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Xi pazjenti rrapportaw l-okkorrenza ta' biċċiet ta' materjal fl-ippurgar li jistgħu jixbħu lil pilloli intatti. Ibbazat fuq id-*data* disponibbli s'issa, dan ma ntweriex li jaffettwa r-rispons terapewtiku.

Distribuzzjoni: Nevirapine huwa lipofiliku u f'kundizzjonijiet ta' pH fiżjoloġiku ma jiġiex ijonizzat. Wara injezzjoni ġol-vina f'adulti b'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{dss}) ta' nevirapine kien ta' 1.21 ± 0.09 l/kg. Dan ifisser li nevirapine huwa mifruħ sew fil-bniedem. Nevirapine jaqsam mingħajr xkiel is-sekonda, kif ukoll jgħaddi għal ġol-halib tas-sider. Madwar 60% tan-nevirapine jehel mal-proteini tal-plażma b'koncentrazzjoni fil-plażma minn 1-10 µg/ml. Il-koncentrazzjoni ta' nevirapine fil-fluwidu ċerebrospinali tal-bniedem (n = 6) kien 45 % (± 5%) tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma; dan l-ammont huwa kważi l-istess ta' l-ammont tal-frazzjoni li mhux mwahħal ma' proteini tal-plażma.

Bijottransformazzjoni u eliminazzjoni: Studji fil-bniedem *in vivo* kif ukoll fil-laboratorju fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li nevirapine jiġi mibdul f'diversi metaboliti idrossilatati, permezz tas-sistema P450. Studji fil-laboratorji fuq mikrożomi tal-fwied tal-bniedem juru li nevirapine jiġi ossidat permezz ta' isoenzimi tat-tip CYP 3A, li jagħmlu parti mis-sistema taċ-ċitokroma P450. Għalkemm jista' jkun li isoenzimi oħrajn għandhom rwol sekondarju. Studju dwar il-bilanċ tal-massa u l-eliminazzjoni ta' nevirapine sar fuq tmint irġiel voluntiera f'saħħithom li ngħataw dozi biex jilħqu stat stabbli ta' ekwilibriju. Dawn id-dozi kienu ta' 200 mg nevirapine darbtejn kuljum u wara doza waħda ta' 50 mg nevirapine li kien radjutikkettat b'¹⁴C-nevirapine. Madwar 91.4 ± 10.5% tad-doza radjutikkettata kienet irkuprata. L-awrina (81.3 ± 11.1%) kienet l-akbar rotta ta' l-eliminazzjoni, meta mqabbla ma' l-ippurgar (10.1 ± 1.5%). Aktar minn 80% tar-radjuattività fl-awrina kienet magħmula minn metaboliti idrossilatati ikkongugati ma' glucuronide. Għaldaqstant il-metabolizmu ta' ċitokroma P450, kongugazzjoni mal-glucuronide, u eliminazzjoni fl-awrina ta' dawn il-metaboliti ikkongugati mal-glucuronide huma r-rotot ewlenin ta' kif nevirapine jiġi mibdul fil-ġisem tal-bniedem u jiġi eliminat. Kien hemm biss ammont zghir (< 5 %) ta' nevirapine (mhux mibdul) radjutikkettat fl-awrina (< 3% tad-doza totali). Dan jindika li l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-kliewi hija baxxa hafna.

Instab li nevirapine jstimula l-produzzjoni ta' enzimi metabolici tas-sistema P450 li tinsab fil-fwied. Dan l-effett jikkagħna farmakokinetici karatterizzati b'zieda ta' minn madwar 1.5 darbiet sa 2 fir-rata ta' eliminazzjoni tad-doza orali ta' nevirapine hekk kif waqt it-trattament jissokta minn doza waħda ta' 200-400 mg/jum għal ġimagħtejn - erba ġimgħat. Minħabba din l-eliminazzjoni jkun hemm tnaqqis bl-istess mod fl-aħħar fażi ta' half-life ta' nevirapine fil-plażma, minn madwar 45 siegħa (doza waħda) sa madwar 25-30 siegħa wara dozi multipli ta' 200-400 mg/jum.

Indeboliment fil-kliewi: Il-farmakokinetika ta' doza waħda ta' nevirapine li jerhi l-medicina fil-pront giet giet mqabbla f'23 pazjent li wħud kellhom indeboliment fil-kliewi hafif (50 ≤ CL_{cr} < 80 ml/min), moderat (30 ≤ CL_{cr} < 50 ml/min) jew qawwi (CL_{cr} < 30 ml/min), ew f'pazjenti morda serjament bil-kliewi li ħtieġu dijalizi. Tmien pazjenti kellhom kliewi normali (CL_{cr} > 80 ml/min). Indeboliment (hafif, moderat, u qawwi) ma rriżulta fl-ebda bidla sinifikanti fil-farmakokinetika ta' nevirapine. Madankollu, pazjenti li kienu morda bl-ESRD li kienu jinħtieġu dijalizi, kellhom tnaqqis ta' 43.5% fl-AUC ta' nevirapine, wara perijodu ta' ġimgħa fuq nevirapine. Kien hemm ukoll akkumulazzjoni ta'

metaboliti idrossilatati ta' nevirapine fil-plażma. Dawn ir-rizultati juru li jekk iżżid it-terapija b'nevirapine għal pazjenti adulti b'pillola addizzjonali li terfi l-medicina fil-pront wara kull trattament ta' dijalizi, dan jgħin biex jagħmel tajjeb għall-iżbilanċ li jikkaguna d-dijalizi fir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine mill-gisem. Pazjenti li għandhom $CL_{cr} \geq 20$ ml/min m'għandhomx għalfejn jaġġustaw id-dożaġġ ta' nevirapine. F'pazjenti pedjatriċi b'disfunzjoni renali li qegħdin fuq id-dijalizi, hu rakkomandat li wara kull trattament bid-dijalizi, il-pazjenti jirċievu doża addizzjonali ta' Viramune suspensjoni orali jew pilloli li jerfu l-medicina fil-pront li tirrappreżenta 50% tad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' Viramune suspensjoni orali jew pilloli li jerfu l-medicina fil-pront, li ser jgħinu biex jikkompensaw l-effetti tad-dijalizi fuq it-tneħħija ta' nevirapine. Viramune pilloli li jerfu l-medicina bil-mod ma ġewx studjati f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi u Viramune li jerfi l-medicina fil-pront għandhom jintużaw.

Indeboliment fil-fwied: Sar studju ta' stadju fiss li qabel 46 pazjent ma' fibrosi tal-fwied (n=17: Punteġġ Ishak 1-2), moderata (n=20; Punteġġ Ishak 3-4), jew qawwija (n=9; Punteġġ Ishak 5-6, Child-Pugh A fi 8 pti., mhux applikabbli għal punteġġ Child-Pugh 1) bhala kejl ta' indeboliment renali.

Il-pazjenti studjati kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali li fiha Viramune 200 mg pilloli li jerfu l-medicina fil-pront darbtejn kuljum għal ta' lanqas 6 ġimgħat qabel ma ttiehdu l-kampjuni farmakokinetiċi, li damet sejra għal perijodu medjan ta' 3.4 snin. F'dan l-istudju, id-dispożizzjoni farmakokinetika għal doża multipla ta' nevirapine u l-ħames metaboliti ossidattivi ma nbidlitx.

Madankollu, madwar 15% ta' dawn il-pazjenti b'fibrosi epatika kellhom konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' nevirapine 'l fuq minn 9,000 ng/ml (darbtejn l-aktar livell medju baxx). Pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jiġu sorveljati b'kawtela għal evidenza ta' tossiċità ikkagunata mill-prodott medicinali.

Fi studju farmakokinetiku b'doża waħda ta' 200 mg Viramune pilloli li jerfu l-medicina fil-pront f'pazjenti b'rizultat negattiv ta' HIV b'indeboliment epatiku hafif u moderat (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) zieda sinifikanti fl-AUC ta' nevirapine kienet osservata f'pazjent Child-Pugh B b'axxite li jissuġerixxi li pazjenti b'funzjoni epatika u axxite li sejrjn għal aghar jistgħu jkunu f'riskju li qed jakkumulaw nevirapine fis-sistema taċ-ċirkolazzjoni. Peress li nevirapine jinduċi l-metabolizmu tiegħu stess b'doża multipla, dan l-istudju b'doża waħda jista' ma jirriflettiex l-impatt ta' indeboliment epatiku fuq il-farmakokinetika ta' doża multipla (ara sezzjoni 4.4). Viramune pilloli li jerfu l-medicina bil-mod ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u Viramune li jerfi l-medicina fil-pront għandu jintuża.

Sess

Fl-istudju multinazzjonali 2NN b'Viramune li jerfi l-medicina fil-pront, sar sottostudju farmakokinetiku ta' popolazzjoni ta' 1077 li kien jinkludi 391 mara. Il-pazjenti nisa wrew rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine ta' 13.8% inqas mill-irġiel. Din id-differenza mhix ikkonsiderata klinikament rilevanti. Peress li la l-piż tal-gisem u lanqas il-Body Mass Index (BMI) ma kellhom influwenza fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' nevirapine, l-effett tal-gens ma jistax jiġi spjegat bid-daqs tal-gisem.

L-effetti tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' Viramune li jerfi l-medicina bil-mod ġew investigati fi studju 1100.1486. Pazjenti nisa għandhom tendenza li jkollhom konċentrazzjonijiet minimi oghla (madwar 20 - 30%) kemm fil-gruppi ta' trattament li kienu qed jiehdu Viramune li jerfi l-medicina bil-mod kif ukoll dawk li kienu qed jiehdu Viramune li jerfi l-medicina fil-pront.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' nevirapine f'persuni adulti infettati bl-HIV-1 ma tidhirx li tinbidel mal-età (medda 18-68 sena). Nevirapine ma ġie mistharreg speċifikament fuq pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena. Pazjenti suwed (n=80/grupp) fi studju 1100.1486 urew konċentrazzjonijiet minimi li

bejn wieħed u ieħor kienu 30% oghla minn dawk ta' pazjenti Kawkasi (250-325 pazjent/grupp) kemm fil-gruppi tat-trattament b'Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront kif ukoll b'Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod fuq 48 ġimgħa ta' trattament b'doża ta' 400 mg/kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Data rigward il-farmakokinetika ta' nevirapine kienet miksuba minn żewġ sorsi ewlenin: studju pedjatrika ta' 48 ġimgħa (BI 1100.1368) li saret fl-Afrika t'Isfel li tinvolvi 123 HIV-1 pazjenti pożittivi li huma inkonsapevoli li qed jieħdu mediċina antiretrovirali bejn l-etajiet ta' 3 xhur u 16-il sena; u analiżi konsolidata ta' ħames protokoll tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) li kellhom 495 pazjent bejn l-etajiet ta' 14-il jum u 19-il sena.

Data farmakokinetika fuq 33 pazjent (età mifruxa bejn 0.77 – 13.7 sena) fil-grupp ta' kampjuni intensivi wriet li r-rata ta' eliminazzjoni ta' nevirapine żdiedet meta l-età żdidet b'mod konsistenti ma' żjieda fl-erja superficjali korporali. Doži ta' nevirapine ta' 150 mg/m² BID ((wara ġimagħtejn jingħataw b'150 mg/m² QD) rriżultaw f'medja ġeometrika jew f'koncentrazzjonijiet minimi medji ta' nevirapine ta' bejn 4-6 µg/ml (kif immirata minn *data* ta' adulti). Barraminhekk, il-koncentrazzjonijiet minimi ta' nevirapine osservati kienu komparabbli fiż-żewġ metodi.

L-analiżi konsolidata ta' protokoll 245, 356, 366, 377, u 403 tal-Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) ippermettew għall-evalwazzjoni ta' pazjenti pedjatri li għandhom anqas minn 3 xhur (n=17) reklutati f'dawn l-istudji ta' PACTG. Il-koncentrazzjonijiet ta' nevirapine fil-plażma osservati kienu fi hdan il-firxa osservata għal adulti u l-kumplement tal-popolazzjoni pedjatra, imma kienu aktar varjabbli bejn pazjenti, partikolarment fit-tieni xahar ta' età.

Il-farmakokinetika ta' Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod ġiet evalwata fi studju 1100.1518. Ħamsa u tmenin pazjent (minn 3 sa < 18-il sena) irċievew doża ta' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront aġġustata għall-piż tal-ġisem jew għall-erja tas-superficje tal-ġisem, għal minimu ta' 18-il ġimgħa, u mbagħad qalbu għal Viramune pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod (2 x 100 mg, 3 x 100 mg jew 1 x 400 mg darba kuljum) flimkien ma' antiretrovirali oħra għal 10 ijiem. Il-medja tal-proporzjonijiet ġeometriċi osservati ta' Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod imqabbla ma' Viramune li jerħi l-mediċina fil-pront kienu ~90% għal C_{min,ss} u AUC_{ss} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% fil-medda 80%-125%; il-proporzjon għal C_{max,ss} kienet inqas u konsistenti mal-forma ta' dożaġġ li jerħi l-mediċina bil-mod darba kuljum. Il-medja ġeometrika tal-koncentrazzjonijiet minimi ta' qabel id-doża ta' Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod fil-plażma fl-istat fiss kienet ta' 3,880 ng/ml, 3,310 ng/ml u 5,350 ng/ml fil-gruppi ta' età minn 3 sa <6 snin, 6 sa <12-il sena, u 12 sa <18-il sena, rispettivament. B'mod ġenerali, l-espożizzjoni fit-tfal kienet simili għal dik osservata f'persuni adulti li kienu jirċievu Viramune li jerħi l-mediċina bil-mod fi studju 1100.1486.

Fi studji dwar doża waħda, tat-tip grupp parallel, dwar il-bijodisponibilità (studji 1100.1517 u 1100.1531), il-pilloli Viramune ta' 50 u 100 mg li jerħu l-mediċina bil-mod urew karatteristiċi ta' reħi estiż ta' assorbiment fit-tul u koncentrazzjonijiet massimi iktar baxxi, u dan kien simili għar-riżultati meta pillola ta' 400 mg pillola li terħi l-mediċina bil-mod tqabblet mal-pillola Viramune 200 mg li terħi l-mediċina fil-pront.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, ħlief dawk osservati fl-istudji kliniċi. Fi studji dwar il-kancerogeniċità, instab li nevirapine jikkaguna tumuri fil-fwied tal-firien u ġrieden. Dawn ir-riżultati x'aktarx huma aktar relatati mal-fatt li nevirapine huwa sensitizzatur qawwi ta' l-enzini tal-fwied, u mhux minhabba mod t'azzjoni ġenotossika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose (bħala monohydrate)

Hypromellose

Iron oxide yellow

Magnesium stearate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Jekk il-pazjent jingħata l-fliexken il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien xahrejn minn meta jinfetaħ.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' manteniment:

Unitajiet tad-doża tal-polyvinyl chloride (PVC)/fojl tal-aluminju li tista' timbuttaħ. Kaxxi tal-kartun li bi 30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod jew 90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

jew

Flixxun tal-plastik ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE), b'tapp tal-plastik u inforra ta' sigill ta' fojl tal-induzzjoni. Il-fliexken fihom 30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein, Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/007 (30 pillola, flixxun)

EU/1/97/055/008 (30 pillola, folja)

EU/1/97/055/009 (90 pillola, folja)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Viramune 200 mg Pilloli

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml suspensjoni orali u Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 – 55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju_(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 200 mg pilloli
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: jinkludu lattsosju (ara fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola
120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 200 mg pilloli
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: jinkludu lattsosju (ara fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett tal-bidu tat-trattament li fih 14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 200 mg pilloli
nevirapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 50 mg/5 ml suspensjoni orali
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 10 mg nevirapine (bħala hemihydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: jinkludu sukrożju, sorbitol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 ml suspensjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali.
Hawwad bil-mod qabel tuża.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Għandu jintuża fi żmien 6 xhur minn wara li jinfetaħ il-flixkun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viramune 50 mg/5 ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 50 mg/5 ml suspensjoni orali
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 10 mg nevirapine (bħala hemihydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: jinkludu sukrożju, sorbitol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 ml suspensjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali.
Ħawwad bil-mod qabel tuża.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Għandu jintuża fi żmien 6 xhur minn wara li jinfetħ il-flixkun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih lactose (ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali
Darba kuljum
Ibla' l-pillola shiġa, tomgħodhiex, taqsamhiex u tgħaffiġhiex

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien xahrejn wara li tifthu għall-ewwel darba

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali
Darba kuljum
Ibla' l-pillola shiġa, tomgħodhiex, taqsamhiex u tgħaffiġhiex

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien xahrejn wara li tifthu għall-ewwel darba

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
nevirapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' nevirapine (bħala anhydrous).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih lactose (ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali
Darba kuljum
Ibla' l-pillola shiġa, tomgħodhiex, taqsamhiex u tgħaffiġhiex

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/055/008 [30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod]
EU/1/97/055/009 [90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viramune 400 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
nevirapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Viramune 200 mg pilloli nevirapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viramune u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viramune
3. Kif għandek tiehu Viramune
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viramune
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viramune u għalxiex jintuza

Viramune jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu antiretrovirali, użati fit-trattament ta' infezzjonijiet ikkaġunati mill-Vajrus ta' Immunodeficienza Umana (HIV-1).

Is-sustanza attiva tal-medicina tiegħek tissejjaħ nevirapine. Nevirapine jappartjeni għal kategorija ta' medicini li jaħdmu kontra l-HIV imsejjaħ *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs). *Reverse transcriptase* hi enzima li l-HIV jehtieg biex jimmultiplika. Meta jwaqqaf *reverse transcriptase* milli jaħdem, Viramune jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni ta' HIV-1.

Viramune hu indikat għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal ta' kull età infettati bl-HIV-1. Inti għandek tiehu Viramune flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar medicini għalik.

Jekk Viramune gie preskritt lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (jekk jogħġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viramune

Tihux Viramune

- jekk inti allergiku għal nevirapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk kont tiehu Viramune u kellek twaqqaf it-trattament minħabba li kien ikollok:
 - raxx tal-ġilda sever
 - raxx tal-ġilda u sintomi oħra bħal pereżempju
 - deni
 - infafet
 - postumetti
 - infjammazzjoni tal-għajnejn
 - nefha fil-wiċċ
 - nefha ġenerali

- qtugh ta' nifs
- uġiġh muskolari jew tal-ġogi
- thoss li ma' tiffлах b'mod ġenerali
- uġiġh addominali
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergija)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- jekk għandek marda fil-fwied severa
- jekk kellek twaqqaf it-trattament b'Viramune fil-passat minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek
- jekk qed tiehu medicina li fiha s-sustanza mill-ħxejjex ta' St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Din is-sustanza mill-ħxejjex tista' timpedixxi 'l Viramune milli jaħdem sew.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viramune.

Fl-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament b'Viramune huwa importanti ħafna li inti u t-tabib tiegħek toqghodu attenti ħafna sabiex jintgħarfu sinjali ta' reazzjonijiet tal-fwied jew tal-ġilda. Dawn jistgħu jaggravaw u jkunu ta' periklu għal hajja. L-akbar riskju għalik għal reazzjoni bħal din hu fl-ewwel 6 ġimghat ta' trattament.

Jekk tesperjenza raxx sever jew sensitività eċċessiva (reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jidhru f'forma ta' raxx) akkumpanjat minn effetti sekondarji ohra bħal:

- deni
- nfafet
- ġriehi fil-ħalq
- infjammazzjoni ta' l-ġhajnejn
- nefha fil-wiċċ
- nefha ġenerali
- qtugh ta' nifs
- uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi
- thoss li ma tiffлах b'mod ġenerali
- jew uġiġh addominali

GħANDEK TIEQAF TIEHU VIRAMUNE U GħANDEK TIKKUNTATTJA lit-tabib tiegħek MINNUFIH peress li reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja jew iwasslu għal mewt. Jekk qatt ikollok xi sintomi ħfief ta' raxx mingħajr reazzjoni ohra jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih, li ser jagħtik parir jekk għandekx tieqaf tiehu Viramune

Jekk thoss sintomi li jistgħu jissuġerixxu ħsara lill-fwied, bħal

- nuqqas t'aptit,
- thossok ma tiffлах (dardir),
- remettar,
- ġilda safranija (suffejra)
- uġiġh addominali

għandek tieqaf tiehu Viramune u għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tiżviluppa reazzjonijiet severi tal-fwied jew tal-ġilda severi, jew ta' sensitività eċċessiva waqt li qed tiehu Viramune, M'GħANDEK QATT TIEHU VIRAMUNE DARB'OHRA mingħajr ma tirreferi lit-tabib tiegħek.

Għandek tiehu d-doża ta' Viramune li kitiblek fuq ir-riċetta t-tabib tiegħek. Dan hu importanti speċjalment fl-ewwel 14-il jum ta' trattament (ara aktar informazzjoni f' "*Kif għandek tiehu Viramune*").

Il-pazjenti li ġejjin jinsabu f'riskju oġhla li jiżviluppaw problemi tal-fwied:

- nisa
- persuni infettati b'epatite B jew Ċ
- testijiet abnormali ta' kif qed jaħdem il-fwied

- pazjenti li qatt ma rċivew trattament fil-passat b'għadd oġhla ta' ċelloli CD4 fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa aktar minn 250 ċellola/mm³, irġiel aktar minn 400 ċellola/mm³)
- pazjenti ttrattati fil-passat li jkollhom ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma u għadd ta' ċelluli CD4 oġhla fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa: aktar minn 250 ċellola/mm³, irġiel: aktar minn 400 ċellola/mm³)

F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni avvanzata ta' HIV (AIDS) u storja ta' reazzjonijiet opportunistiċi (mard mfisser bħala AIDS), is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li kellhom qabel jistgħu jergħu jiffaċċaw wara li jinbeda mill-ġdid it-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fis-sistema immunitarja tal-ġisem, li jippermetti lil ġisem jiggieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk joghġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien ma' infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem, palpazzjonijiet, roġha jew iperattività, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Bidliet fix-xaħam tal-ġisem jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu fuq terapija antiretrovirali kombinata. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna f'xi bidliet fix-xaħam tal-ġisem tiegħek (ara sezzjoni 4, "*Effetti sekondarji possibbli*").

Xi pazjenti li qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissegħha osteonekrosi (mewt ta' tessut tal-għadam li tiġi kkaġunata minn nuqqas ta' ċirkolazzjoni tad-demem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkoħol, debolezza tas-sistema immuni severa u indici oġhla fil-piż tal-ġisem, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi li jippreddisponu l-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-gogi, uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispallejn) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek.

Jekk qed tiegħu nevirapine u zidovudine fl-istess hin, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek għax jista' jkun li jkollu bżonn jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demem bojod tiegħek. Tihux Viramune wara li tkun ġejt espost għall-HIV ħlief jekk tkun ġejt iddijanostikat bl-HIV u ngħatajt parir biex tagħmel hekk mit-tabib tiegħek.

Prednisone m'għandux jintuża biex jittratta raxx relatat ma' Viramune.

Jekk qed tiegħu kontraċettivi orali (eż. il-"pillola") jew metodu oħra ta' kontraċezzjoni ormonali waqt it-trattament b'Viramune, għandek tuża kontraċezzjoni li tostakola (eż. kondom) b'mod addizzjonali, sabiex tevita li toħroġ tqila u biex ma xxerridx aktar l-HIV.

Jekk qed tirċievi terapija bl-ormoni ta' wara l-menopawsa, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tiegħu din il-mediċina.

Jekk qed tiegħu jew ingħatajt riċetta għal rifampicin biex tittratta t-tuberkulozi, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina ma' Viramune.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Viramune jistgħu jittieħdu minn:

- tfal li għandhom 16-il sena jew aktar
- tfal taħt is-16-il sena li:
 - jiżnu 50 kg jew aktar
 - li għandhom erja superfiċjali 'l fuq minn 1.25 metri kwadri.

Għal tfal iżgħar hemm suspensjoni likwida li tittiehed mill-ħalq.

Mediċini oħra u Viramune

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Informa t-tabib dwar kull mediċina oħra li tkun qed tieħu qabel ma tibda tieħu Viramune. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jissorvelja jekk il-mediċini l-oħra tiegħek humiex jaħdmu u sabiex jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa tad-doża. Aqra sew il-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali l-oħra kollha ta' l-HIV li inti qed tieħu flimkien ma' Viramune.

Huwa partikolarment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar:

- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, mediċina li tittratta d-dipressjoni)
- rifampicin (mediċina li tittratta t-tuberkolosi)
- rifabutin (mediċina li tittratta t-tuberkolosi)
- makrolidi (eż. clarithromycin) (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet batteriċi)
- fluconazole (mediċina kontra l-infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- itraconazole (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- methadone (mediċina użata biex tittratta 'l-persuni viżjati bil-loppji)
- warfarin (mediċina li tnaqqas il-formazzjoni ta' emboli tad-demem)
- kontraċettivi ormonali (eż. il-"pill")
- atazanavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- lopinavir/ritonavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- fosamprenavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- efavirenz (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- etravirine (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- rilpivirine (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- zidovudine (mediċina oħra għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- elvitegravir/cobicistat (mediċina oħra li tittratta infezzjoni bl-HIV)

It-tabib tiegħek ser jissorvelja mill-qrib l-effett ta' Viramune u kwalunkwe wieħed minn dawn il-mediċini jekk qed teħodhom flimkien.

Jekk qed ikollok dijaliżi tal-kliwi, it-tabib tiegħek jista' jikkonsidra li jaġġusta d-doża ta' Viramune. Dan peress li Viramune jista' jiġi eliminat mid-demem tiegħek bid-dijaliżi.

Viramune ma' ikel u xorb

M'hemm l-ebda restrizzjoni fuq it-teħid ta' pilloli Viramune ma' l-ikel u x-xorb.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

It-treddigh *mhuwiex rakkomandat* f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', *għandek tiddiskuti dan* mat-tabib tiegħek *minnufih*.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen meta tieħu Viramune. Uża l-kawtela meta tipparteċipa f'attivitajiet bħal sewqan, u l-użu ta' kwalunkwe għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, għandek tevita xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew li tuża kwalunkwe għodda jew magni.

Viramune fih lactose u sodium

Il-pilloli Viramune fihom lactose (zokkor tal-ħalib).

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Il-pilloli Viramune fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Viramune

Inti qatt m'ghandek tiehu Viramune wahdu. Dejjem ghandek tiehdu mill-anqas ma' zewġ medicini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar medicini għalik.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża:

Id-doża li tingħata hija ta' pillola wahda ta' 200 mg kuljum għall-ewwel 14-il jum ta' trattament (perjodu "inizjali". Wara 14-il jum, id-doża li ġeneralment tittiehed hi ta' pillola wahda ta' 200 mg darbtejn kuljum.

Huwa importanti ħafna li tiehu pillola wahda ta' Viramune kuljum għall-ewwel 14-il jum (il-perijodu "inizjali"). Jekk ikollok xi raxx f'dan il-perijodu, iżzidx id-doża imma kkonsulta t-tabib tiegħek.

Il-perijodu "inizjali" ta' 14-il jum intwera li jnaqqas ir-riskju ta' raxx fuq il-ġilda.

Peress li Viramune għandu dejjem jittiehed ma' medicini antiretrovirali oħra tal-HIV, inti ghandek issegwi l-istruzzjonijiet għal medicini l-oħra b'attenzjoni. Dawn huma mogħtija fil-fuljetti ta' tagħrif għal dawk il-medicini.

Viramune huwa disponibbli wkoll f'għamla likwida bħala suspensjoni likwida. Dan hu partikolarment adattat jekk:

- ghandek problemi biex tibla l-pilloli
- jew inti tifel/tifla li tiżen anqas minn 50 kg
- jew inti tifel/a li ghandek erja superficjali ta' inqas minn 1.25 metri kwadri (it-tabib tiegħek ser jara kemm hi l-erja superficjali tiegħek).

Għandek tibqa' tiehu l-pilloli Viramune sakemm ikun qallek biex tagħmel it-tabib tiegħek.

Kif spjegat fit-taqsimha '*Twissijiet u prekawzjonijiet*', hawn fuq, it-tabib tiegħek għandu jissorvelja t-testijiet tal-fwied tiegħek jew jara għal xi effetti mhux mixtieqa bħal raxx. Skond ir-rizultati, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk għandux iwaqqaf it-trattament tiegħek ta' Viramune. It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jibdix mill-ġdid fuq doża aktar baxxa.

Hu l-pilloli Viramune mill-ħalq biss. M'ghandekx tomgħod il-pilloli tiegħek. Tista' tiehu Viramune fuq l-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Viramune aktar milli suppost

M'ghandekx taqbez id-doża ta' Viramune li t-tabib tiegħek ikun kitiblek u mfissra f'dan il-fuljett. Attwalment, hemm biss f'it tagħrif fuq l-effetti ta' doża eċċessiva b'Viramune. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk tiehu Viramune aktar milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Viramune

Ipprova titlifix milli tiehu doża. Jekk tinduna li ma ħadtx d-doża li suppost ħadt fi żmien 8 sigħat minn meta suppost ħadtha, hu d-doża li tkun insejt tiehu kemm jista' jkun malajr. Jekk ikunu għaddew iktar minn 8 sigħat mill-ħin li fih suppost ħadt id-doża, hu biss id-doża li jmissek tiehu fil-ħin skedat.

Jekk tiegħaf tieħu Viramune

Intwera li jekk tieħu d-doži kollha fil-ħinijiet xierqa:

- tiżdied l-effettività tal-kombinazzjoni ta' mediċini antiretrovirali tiegħek
- tnaqqas iċ-ċansijiet li l-infezzjoni tal-HIV tiegħek ssir reżistenti għal mediċini antiretrovirali.

Huwa importanti li tkompli tieħu Viramune b'mod korrett, kif imfisser hawn fuq, sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx struzzjonijiet biex tiegħaf.

Jekk tiegħaf tieħu Viramune għal aktar minn 7 ijiem it-tabib tiegħek għandu jagħtik parir biex tibda bil-perijodu ta' 14-il jum 'tal-bidu' (mfissra hawn fuq) mill-ġdid, qabel tibda bid-doża ta' żewġ pilloli kuljum.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan hu parzjalment marbuta ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ ta' lipidi fid-demm, xi kultant mal-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestjak għal dawn it-tibdiliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kif imsemmi fit-taqsimha 'Twissijiet u prekawzjonijiet', hawn fuq, l-effetti sekondarji l-aktar importanti ta' Viramune huma reazzjonijiet tal-ġilda u ħsara fil-fwied li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal ħajja. Dawn ir-reazzjonijiet isehħu prinċipalment fl-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament b'Viramune. Huwa għalhekk perijodu importanti li jinhtieg monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek.

Jekk tosserva xi sintomi ta' raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Meta jiżviluppa r-raxx dan hu normalment minn ħafif sa moderat. Madankollu, f'xi pazjenti raxx, li jidher bħala nfafet fuq il-ġilda jista' jkun serju u ta' periklu għal ħajja (sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika) u kien hemm anke imwiet li ġew irregjistrati. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kemm ta' raxx serju u raxx ħafif/moderat jsehħu fl-ewwel sitt ġimghat ta' trattament.

Jekk tinnota xi sintomi ta' raxx u tħossok ukoll ma tiflaħx, għandek twaqqaf it-trattament u żżur lit-tabib minnufih.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergiji) jistgħu jsehħu. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jidhru fil-forma ta' anafilassi (forma ta' reazzjoni allergika severa) b'sintomi bħal:

- raxx
- nefħa fil-wiċċ
- diffikultà biex tieħu n-nifs (spazmu bronkjali)
- xokk anafilattiku

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jsehħu wkoll bħala raxx ma' effetti sekondarji oħra bħal:

- deni
- infafet fuq il-ġilda
- pustumetti
- infjammazzjoni tal-għajnejn
- nefħa tal-wiċċ
- nefħa ġenerali

- qtugh ta' nifs
- uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demm (granuloċitopenija)
- wiehed iħossu marid b'mod ġenerali
- problemi serji bil-fwied jew kliwi (insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi).

Ġharraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi raxx jew xi effett kollaterali ieħor ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (allergija). Reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja.

Funzjoni anormali tal-fwied ġiet rrapportata bit-teħid ta' Viramune. Din tinkludi xi każijiet ta' infjammazzjoni tal-fwied (epatite), li tista' tkun f'daqqa u intensa (epatite fulminanti) u insuffiċjenza tal-fwied li t-tnejn li huma jistgħu jkunu fatali.

Ġharraf lit-tabib tiegħek jekk thoss xi wiehed mis-sintomi kliniċi li ġejjin jindikaw xi ħsara fil-fwied:

- nuqqas t'aptit
- thossok ma tiflaħx (tqalligh)
- rimettar
- ġilda safra (suffejra)
- uġiġh addominali

L-effetti sekondarji deskritti hawn taht inħassu minn pazjenti li nghataw Viramune:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- raxx

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli bojod (granuloċitopenija)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- uġiġh ta' ras
- thossok ma tiflaħx (nawsea)
- remettar
- uġiġh addominali
- ippurgar artab (dijarea)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- thossok għajjen(għeja kbira)
- deni
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- reazzjoni allergika kkaratterizzata minn raxx, nefha tal-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs (spażmi tal-bronki) jew xokk anafilattiku
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli ħomor tad-demm (anemija)
- ġilda safranija (suffejra)
- raxxijiet severi u li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (is-sindromu ta' Stevens Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- ħorriqija (urtikarja)
- fluwidu taht il-ġilda (anġjoedema)
- uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- uġiġh fil-muskoli (mijalġja)
- tnaqqis tal-phosphorus fid-demm
- zieda fil-pressjoni tad-demm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):

- infjammazzjoni tal-fwied f'daqqa u intensa (epatite fulminanti)
- reazzjoni minħabba l-medicina b'sintomi sistemiċi (reazzjoni minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi)

Il-każijiet li ġejjin ġew rapportati wkoll meta Viramune ġie użat f'kombinazzjoni ma' mediċini antiretrovirali oħrajn:

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli l-homor tad-demmm jew plejtlets
- infjammazzjoni tal-frixa
- tnaqqis jew sensazzjonijiet abnormali tal-ġilda.

Dawn il-każijiet huma assoċjati b'mod komuni ma' mediċini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jsehħu meta Viramune jiġi użat flimkien ma' mediċini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabli li dawn il-każijiet isehħu minhabba trattament b'Viramune.

Effetti sekondarji oħra fit-tfal u l-adolesxenti

Jista' jkun hemm tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm (granulocitopenija), li hu aktar komuni fit-tfal. Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija) li jista' jkun relatat ma' trattament ta' nevirapine, huwa wkoll osservat aktar komunament fit-tfal. Bħal fil-każ ta' sintomi tar-raxx, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih ta' xi effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Viramune

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Viramune

- Is-sustanza attiva hi nevirapine. Kull pillola fiha 200 mg nevirapine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - microcrystalline cellulose,
 - lactose (bħala monohydrate),
 - povidone K25,
 - sodium starch glycolate,
 - colloidal silicon dioxide u
 - magnesium stearate.

Kif jidher Viramune u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli bojod, ovali u mżaqqa. Naħa waħda hi mmarkata bil-kodiċi "54 193", b'sinjal wiehed li jissepara n-numri "54" u "193". In-naħa l-oħra tal-pillola hija mmarkata bl-arma tal-kumpanija. Is-sinjal imnaqqax mhux intiz biex tinqasam il-pillola.

Il-pilloli Viramune jiġu f'folji, b'14, 60 jew 120 pillola f'kull kartuna. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Viramune jiġi wkoll b'hala suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

jew

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Viramune 50 mg/5ml suspensjoni orali
nevirapine**

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Viramune u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viramune
3. Kif għandek tiehu Viramune
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Viramune
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Viramune u għalxiex jintuza

Viramune jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu antiretrovirali, użati fit-trattament ta' infezzjonijiet ikkaġunati mill-Vajrus ta' Immunodeficienza Umana (HIV-1).

Is-sustanza attiva tal-medicina tiegħek tissejjaħ nevirapine. Nevirapine jappartjeni għal kategorija ta' medicini li jaħdmu kontra l-HIV imsejha *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs). *Reverse transcriptase* hi enzima li l-HIV jeħtieġ biex jimmultiplika. Meta jwaqqaf *reverse transcriptase* milli jaħdem, Viramune jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni ta' HIV-1.

Viramune hu indikat għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal ta' kull età infettati bl-HIV-1. Inti għandek tiehu Viramune flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar medicini għalik.

Jekk Viramune gie preskritt lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (jekk jogħġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viramune

Tihux Viramune

- jekk inti allergiku għal nevirapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk kont tiehu Viramune u kellek twaqqaf it-trattament minhabba li kien ikollok:
 - raxx tal-ġilda sever
 - raxx tal-ġilda u sintomi oħra bħal pereżempju
 - deni
 - infafet
 - postumetti
 - infjammazzjoni tal-ġhajnejn
 - nefha fil-wiċċ
 - nefha ġenerali
 - qtugħ ta' nifs

- uġiġh muskolari jew tal-ġogi
- tħoss li ma' tiflaħx b'mod ġenerali
- uġiġh addominali
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergija)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- jekk għandek marda fil-fwied severa
- jekk kellek twaqqaf it-trattament b'Viramune fil-passat minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek
- jekk qed tiehu medicina li fiha s-sustanza mill-ħxejjex ta' St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Din is-sustanza mill-ħxejjex tista' timpedixxi 'l Viramune milli jaħdem sew.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viramune.

Fl-ewwel 18-il ġimġha ta' trattament b'Viramune huwa importanti hafna li inti u t-tabib tiegħek toqghodu attenti hafna sabiex jintgħarfu sinjali ta' reazzjonijiet tal-fwied jew tal-ġilda. Dawn jistgħu jaggravaw u jkunu ta' periklu għal hajja. L-akbar riskju għalik għal reazzjoni bħal din hu fl-ewwel 6 ġimġhat ta' trattament.

Jekk tesperjenza raxx sever jew sensitività eċċessiva (reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jidhru f'forma ta' raxx) akkumpanjat minn effetti sekondarji ohra bħal:

- deni
- nfafet
- ġriehi fil-ħalq
- infjammazzjoni ta' l-ghajnejn
- nefha fil-wiċċ
- nefha ġenerali
- qtuġh ta' nifs
- uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi
- tħoss li ma tiflaħx b'mod ġenerali
- jew uġiġh addominali

GħANDEK TIEQAF TIEHU VIRAMUNE U GħANDEK TIKKUNTATTJA lit-tabib tiegħek MINNUFIH peress li reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja jew iwasslu għal mewt. Jekk qatt ikollok xi sintomi ħfief ta' raxx mingħajr reazzjoni ohra jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih, li ser jagħtik parir jekk għandekx tieqaf tiehu Viramune

Jekk tħoss sintomi li jistgħu jissuġerixxu ħsara lill-fwied, bħal

- nuqqas t'aptit,
- tħossok ma tiflaħx (dardir),
- remettar,
- ġilda safranija (suffejra)
- uġiġh addominali

għandek tieqaf tiehu Viramune u għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tiżviluppa reazzjonijiet severi tal-fwied jew tal-ġilda severi, jew ta' sensitività eċċessiva waqt li qed tiehu Viramune, M'GħANDEK QATT TIEHU VIRAMUNE DARB'OHRA mingħajr ma tirreferi lit-tabib tiegħek.

Għandek tiehu d-doża ta' Viramune li kitiblek fuq ir-riċetta t-tabib tiegħek. Dan hu importanti speċjalment fl-ewwel 14-il jum ta' trattament (ara aktar informazzjoni f' "*Kif għandek tiehu Viramune*").

Il-pazjenti li għejjin jinsabu f'riskju ogħla li jiżviluppaw problemi tal-fwied:

- nisa
- persuni infettati b'epatite B jew Ċ
- testijiet abnormali ta' kif qed jaħdem il-fwied
- pazjenti li qatt ma rċivew trattament fil-passat b'għadd ogħla ta' ċelloli CD4 fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa aktar minn 250 ċellola/mm³, irġiel aktar minn 400 ċellola/mm³)
- pazjenti ttrattati fil-passat li jkollhom ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma u għadd ta' ċelluli CD4 ogħla fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa: aktar minn 250 ċellula/mm³, irġiel: aktar minn 400 ċellula/mm³)

F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni avanzata ta' HIV (AIDS) u storja ta' reazzjonijiet opportunistiċi (mard infisser bhala AIDS), is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li kellhom qabel jistgħu jergħu jiffaċċaw wara li jinbada mill-ġdid it-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fis-sistema immunitarja tal-ġisem, li jippermetti lil ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien ma' infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem, palpazzjonijiet, roġħda jew iperattività, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Bidliet fix-xaħam tal-ġisem jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu fuq terapija antiretrovirali kombinata Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna f'xi bidliet fix-xaħam tal-ġisem tiegħek (ara sezzjoni 4, "*Effetti sekondarji possibbli*").

Xi pazjenti li qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissegħja osteonekrosi (mewt ta' tessut tal-għadam li tiġi kkaġunata minn nuqqas ta' ċirkolazzjoni tad-demem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkoħol, debolezza tas-sistema immuni severa u indici ogħla fil-piż tal-ġisem, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi li jippreddisponu l-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-gogi, uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispallejn) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Jekk qed tiegħu nevirapine u zidovudine fl-istess hin, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek għax jista' jkun li jkollu bżonn jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demem bojod tiegħek.

Tihux Viramune wara li tkun għejt espost għall-HIV hliet jekk tkun għejt iddijanostikat bl-HIV u ngħatajt parir biex tagħmel hekk mit-tabib tiegħek.

Prednisone m'għandux jintuża biex jittratta raxx relatat ma' Viramune

Jekk qed tiegħu kontraċettivi orali (eż. il-"pillola") jew metodu oħra ta' kontraċezzjoni ormonali waqt it-trattament b'Viramune, għandek tuża kontraċezzjoni li tostakola (eż. kondom) b'mod addizzjonali, sabiex tevita li toħroġ tqila u biex ma xxerridx aktar l-HIV.

Jekk qed tirċievi terapija bl-ormoni ta' wara l-menopawsa, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tiegħu din il-mediċina.

Jekk qed tiegħu jew ingħatajt riċetta għal rifampicin biex tittratta t-tuberkulozi, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina ma' Viramune.

Tfal u adolexxenti

Is-suspensjoni orali Viramune tista' tittiehed minn tfal ta' kull età. Dejjem għandek issegwi l-istruzzjonijiet li jkun tak it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Viramune jiġi wkoll bħala pilloli. Il-pilloli Viramune jistgħu jittiehdu minn:

- tfal li għandhom 16-il sena jew aktar
- tfal taħt is-16-il sena li:
 - jiżnu 50 kg jew aktar
 - li għandhom erja superfiċjali 'l fuq minn 1.25 metri kwadri.

Mediċini oħra u Viramune

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Informa t-tabib dwar kull mediċina oħra li tkun qed tieħu qabel ma tibda tieħu Viramune. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jissorvelja jekk il-mediċini l-oħra tiegħek humiex jaħdmu u sabiex jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa tad-doża. Aqra sew il-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali l-oħra ta' l-HIV li inti qed tieħu flimkien ma' Viramune.

Huwa partikolarment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar:

- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, mediċina li tittratta d-dipressjoni)
- rifampicin (mediċina li tittratta t-tuberkolosi)
- rifabutin (mediċina li tittratta t-tuberkolosi)
- makrolidi (eż. clarithromycin (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet batteriċi)
- fluconazole (mediċina kontra l-infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- itraconazole (mediċina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- methadone (mediċina użata biex tittratta 'l persuni viżjati bil-loppji)
- warfarin (mediċina li tnaqqas il-formazzjoni ta' emboli tad-demmm)
- kontraċettivi ormonali (eż. il-"pill")
- atazanavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- lopinavir/ritonavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- fosamprenavir (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- efavirenz (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- etravirine (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- rilpivirine (mediċina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- zidovudine (mediċina oħra għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- elvitegravir/cobicistat (mediċina oħra li tittratta infezzjoni bl-HIV)

It-tabib tiegħek ser jissorvelja mill-qrib l-effett ta' Viramune u kwalunkwe wieħed minn dawn il-mediċini jekk qed tieħu Viramune flimkien.

Jekk qed ikollok dijalizi tal-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jikkonsidra li jaġġusta d-doża ta' Viramune. Dan peress li Viramune jista' jiġi eliminat mid-demmm tiegħek bid-dijalizi.

Viramune ma' ikel u xorb

M'hemm l-ebda restrizzjoni fuq it-tehid ta' pilloli Viramune ma' l-ikel u x-xorb

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

It-treddigh *mhuwiex rakkomandat* f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', *għandek tiddiskuti dan* mat-tabib tiegħek *minnufih*.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen meta tiehu Viramune. Uża l-kawtela meta tipparteċipa f'attivitajiet bħal sewqan, u l-użu ta' kwalunkwe għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, għandek tevita xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew li tuża kwalunkwe għodda jew magni.

Viramune fih sucrose, sorbitol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate u sodium

Is-suspensjoni orali Viramune fiha 150 mg ta' sukrożju f'kull ml. Dan għandu jitqies sew f'pazjenti li jbatu minn dijabete mellitus. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali. Jista' jagħmel hsara lis-snien. Is-suspensjoni orali Viramune fiha 162 mg ta' sorbitol f'kull ml. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) għandkom intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (hereditary fructose intolerance - HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek / bintek) tiehu jew tingħata din il-mediċina.

Is-suspensjoni orali Viramune fiha methyl parahydroxybenzoate u propyl parahydroxybenzoate. Dawn is-sustanzu mhux attivi biż-żmien jistgħu jikkawunaw reazzjonijiet allergiċi.

Is-suspensjoni orali Viramune fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'

3. Kif għandek tiehu Viramune

Inti qatt m'għandek tiehu Viramune waħdu. Dejjem għandek tiehdu mill-anqas ma' żewġ mediċini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar mediċini għalik.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża li ġeneralment tingħata hija ta' l-istess bħal fl-adulti kollha (20 ml).

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkulata d-doża meħtieġa għalih/għaliha. Il-kalkulazzjoni ser issir skond l-età tat-tfal u l-piż korporali jew l-erja superficjali tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek. Kun żgur li t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jinfurmak b'mod ċar x'għandha tkun id-doża li għandek tagħti lit-tifel/tifla tiegħek.

Għall-adulti

Id-doża għall-adulti hi ta' 20 ml (200 mg) darba kuljum għall-ewwel 14-il jum ta' trattament (perijodu "inizjali"). Wara 14-il jum, id-doża li ġeneralment tingħata hi ta' 20 ml (200 mg) darbtejn kuljum.

Huwa importanti ħafna li tiehu biss 20 ml ta' Viramune kuljum fl-ewwel 14-il jum (il-perijodu "inizjali"). Jekk ikollok xi raxx f'dan il-perijodu, iżżidx id-doża imma kkonsulta t-tabib tiegħek.

Viramune huwa wkoll disponibbli f'pilloli ta' 200 mg għall-adulti (16-il sena jew aktar).

Għat-tfal

Id-doża għat-tfal hi ta' 4 mg/kg ta' piż korporali jew 150 mg/m² ta' erja superficjali tal-ġisem darba kuljum għat-tfal għall-ewwel 14-il jum ta' trattament (perijodu "inizjali"). Minn hemm 'il quddiem it-tfal tiegħek se jitpoġġew fuq doża skedata ta' kuljum u t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi dwar l-aħjar doża skond il-piż tal-ġisem tiegħu/tagħha jew l-erja superficjali tal-ġisem.

Huwa importanti hafna li t-tifel/tifla tiegħek tiegħu Viramune darba kuljum biss fl-ewwel 14-il jum (perijodu “inizjali”). Jekk it-tifel jew tifla tiegħek tiżviluppa xi raxx f’dan il-perijodu, iżżidx id-doża, imma kkonsulta it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Viramune huwa disponibbli wkoll bhala pilloli ta' 200 mg għal tfal akbar, b'mod partikolari adoloxxenti, li jiżnu 50 kg jew aktar jew għandhom erja superfiċjali tal-ġisem ta' aktar minn 1.25 m². It-tabib tat-tfal tiegħek għandu jinfurmak eżattament dwar x'inhi d-doża korretta għal uliedek. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu kontinwament jibqa' jiċċekkja l-piż tat-tfal tiegħek jew l-erja superfiċjali sabiex jiżgura li tingħata d-doża eżatta.

Jekk inti m'intiex żgur, aċċerta ruhek billi ssaqsi it-tabib jew spiżjar tat-tfal tiegħek.

Is-suspensjoni orali ta' Viramune għandha tithawwad bil-mod qabel l-ġhoti. Kejjel id-doża eżatta billi tuża siringa tal-kejl.

Jekk int adult u tagħzel li tuża tagħmir ta' kejl ieħor (eż. kikkra jew mgħarfa) jekk jogħġbok kun żgur li tiegħu d-doża kollha. Dan minhabba li xi ftit Viramune jista' jibqa' fil-kikkra jew mgħarfa. Biex tagħmel dan, laħlaħ l-apparat użat tajjeb bl-ilma u ixorbu.

Is-siringa għad-dożaġġ orali, u t-tazza tad-dożaġġ mhumiex ipprovduti mas-suspensjoni orali ta' Viramune. Staqsi lill-ispizjar tiegħek għal siringa jew tazza jekk m'għandekx waħda.

Il-perijodu “inizjali” ta' 14-il jum intwera li jnaqqas ir-riskju ta' raxx fuq il-ġilda.

Peress li Viramune għandu dejjem jittiehed ma' mediċini antiretrovirali oħra tal-HIV, inti għandek issegwi l-istruzzjonijiet għal mediċini l-oħra b'attenzjoni. Dawn huma mogħtija fil-fuljetti ta' tagħrif għal dawk il-mediċini.

Int għandek tibqa' tiegħu Viramune sakemm ikun qallek biex tibqa' tagħmel hekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Kif hemm spjegat fit-taqsim, ‘*Twissijiet u prekawzjonijiet*’, hawn fuq, it-tabib għandu jissorveljak b'testijiet għal-fwied jew għal xi effetti mhux mixtieqa bħal raxx. Skond ir-riżultati t-tabib tiegħek ser jiddeciedi jekk għandux jinterompi jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Viramune. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedu jekk it-tfal għandhomx jibdeu mill-ġdid fuq doża aktar baxxa.

Is-suspensjoni orali Viramune hija f'għamla ta' likwidu b'hafna partiċelli żgħar u għandha tittiehed biss mill-ħalq. Hawwad il-flixkun bil-mod qabel ma tiegħu l-mediċina tiegħek.

Jekk tiegħu Viramune aktar milli suppost

M'għandekx taqbez id-doża ta' Viramune li t-tabib tiegħek ikun kitiblek u mfissra f'dan il-fuljett. Attwalment, hemm biss ffit tagħrif fuq l-effetti ta' doża eċċessiva ta' Viramune. Ikkonsulta t-tabib tiegħek jekk tiegħu Viramune aktar milli suppost.

Jekk tinsa tiegħu Viramune

Approva titlifx milli tiegħu doża. Jekk tinduna li ma ħadtx d-doża li suppost ħadt fi żmien 8 sigħat minn meta suppost ħadtha, hu d-doża li tkun insejt tiegħu kemm jista' jkun malajr. Jekk ikunu għaddew iktar minn 8 sigħat mill-hin li fih suppost ħadt id-doża, hu biss id-doża li jmisssek tiegħu fil-hin skadat.

Jekk tiegħaf tiegħu Viramune

Intwera li jekk tiegħu d-doži kollha fil-hinijiet xierqa:

- tiżdied hafna l-effettività tal-kombinazzjoni ta' prodott mediċinali antiretrovirali tiegħek
- tnaqqas iċ-ċansijiet li l-infezzjoni tal-HIV tiegħek ssir reżistenti għal mediċini antiretrovirali.

Huwa importanti li tkompli tiegħu Viramune b'mod korrett, kif imfisser hawn fuq sakemm it-tabib tiegħek jagħtik struzzjonijiet biex tiegħaf.

Jekk tiegħaf tiegħu Viramune għal aktar minn 7 ijiem it-tabib tiegħek jew tat-tifel/tifla għandu jagħtik parir biex tibda bil-perijodu ta' 14-il jum 'tal-bidu' (mfissra hawn fuq) mill-ġdid, qabel tibda bid-doża ta' żewġ pilloli kuljum.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm. Dan hu parzjalment marbuta ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm, xi kultant mal-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestjak għal dawn it-tidiliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kif imsemmi fit-taqsimha 'Twissijiet u prekawzjonijiet', hawn fuq, l-effetti sekondarji l-aktar importanti ta' Viramune huma reazzjonijiet tal-ġilda u hsara fil-fwied li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal hajja. Dawn ir-reazzjonijiet isehhu prinċipalment fl-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament b'Viramune. Huwa għalhekk perijodu importanti li jinhtieg monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek.

Jekk tosserva xi sintomi ta' raxx informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Meta jiżviluppa r-raxx dan hu normalment minn ħafif sa moderat. Madankollu, f'xi pazjenti raxx, li jidher bħala nfafet fuq il-ġilda jista' jkun serju u ta' periklu għal hajja (sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika) u kien hemm anke imwiet ġew irregistrati. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kemm ta' raxx serju u raxx ħafif/moderat jsehhu fl-ewwel sitt ġimgħat ta' trattament.

Jekk tinnotta xi sintomi ta' raxx u thossok ma tiflaħx ukoll għandek twaqqaf it-trattament u lit-tabib tiegħek minnufih. Agħti attenzjoni speċjali jekk it-tfal tiegħek jiżviluppaw xi raxx. Għalkemm jistgħu jidhru normali (per eżempju raxx tal-ħarqa), jista' fil-fatt ikun raxx minħabba Viramune. Jekk ikollok xi dubju staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (allergiji) jistgħu jsehhu. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jidhru fil-forma ta' anafilassi (forma ta' reazzjoni allergika severa) b'sintomi bħal:

- raxx
- nefħa fil-wiċċ
- diffikuta biex tiegħu n-nifs (spazmu bronkjali)
- xokk anafilattiku

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jsehhu wkoll bħala raxx ma' effetti sekondarji oħra bħal:

- deni
- infafet fuq il-ġilda
- pustumetti
- infjammazzjoni tal-ġhajnejn
- nefħa tal-wiċċ
- nefħa ġenerali
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (granuloċitopenija)
- wiehed ihossu marid b'mod ġenerali
- problemi serji bil-fwied jew kliwi (insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi).

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi raxx jew xi effetti kollaterali ieħor ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (allergija). Reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja.

Funzjoni anormali tal-fwied giet rrapportata bit-teħid ta' Viramune. Din tinkludi xi każijiet ta' infjammazzjoni tal-fwied (epatite), li tista' tkun f'daqqa u intensa (epatite fulminanti) u insuffiċjenza tal-fwied li t-tnejn li huma jistgħu jkunu fatali.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk thoss xi wiehed mis-sintomi kliniċi li ġejjin ta' hsara fil-fwied:

- nuaqqas t'aptit
- thossok ma tiflaħx (tqalligh)
- rimettar
- ġilda safra (suffejra)
- uġigh addominali

L-effetti sekondarji deskritti hawn taht inħassu minn pazjenti li ngħataw Viramune:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- raxx

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod (granuloċitopenija)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- uġigh ta' ras
- thossok ma tiflaħx (nawsea)
- remettar
- uġigh addominali
- ippurgar artab (dijarea)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- thossok għajjien (gheja kbira)
- deni
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- reazzjoni allergika kkaratterizzata minn raxx, nefħa tal-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs (spażmi tal-bronki) jew xokk anafilattiku
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija)
- ġilda safranija (suffejra)
- raxxijiet severi u li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja fil-ġilda (is-sindrome ta' Stevens Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- ħorriqija (urtikarja)
- fluwidu taht il-ġilda (anġjoedema)
- uġigh fil-ġogi (artralġja)
- uġigh fil-muskoli (mijalġja)
- tnaqqis tal-phosphorus fid-demmm
- zieda fil-pressjoni tad-demmm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):

- infjammazzjoni tal-fwied f'daqqa u intensa (epatite fulminanti)
- reazzjoni minħabba l-medicina b'sintomi sistemici (reazzjoni minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici)

Il-każijiet li ġejjin ġew rapportati wkoll meta l-pilloli Viramune ġew użati f'kombinazzjoni ma' medicini antiretrovirali oħrajn:

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli l-ħomor tad-demmm jew fil-plejtlets,
- infjammazzjoni tal-frixa
- tnaqqis jew sensazzjonijiet abnormali tal-ġilda.

Dawn il-każijiet huma assoċjati b' mod komuni ma' mediċini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jseħhu meta Viramune suspensjoni orali jiġi użat flimkien ma' mediċini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabbli li dawn il-każijiet isehhu minhabba trattament b'Viramune.

Effetti sekondarji oħra fit-tfal u l-adolesxenti

Jista' jkun hemm tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demem (granulocitopenija), li hu aktar komuni fit-tfal. Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija) li jista' jkun relatat ma' trattament ta' nevirapine, huwa wkoll osservat aktar komunament fit-tfal. Bħal fil-każ ta' sintomi tar-raxx, jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih Ta' xi effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Viramune

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar. Viramune għandha tintuża fi żmien 6 xhur minn wara li jinfetaħ il-flixxkun.

Dan il-prodott mediċinali m'għandhux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Viramune

- Is-sustanza attiva hi nevirapine. Kull 5 ml ta' Viramune suspensjoni orali fiha 50 mg tas-sustanza attiva nevirapine (bħala hemihydrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - carbomer,
 - methyl parahydroxybenzoate,
 - propyl parahydroxybenzoate,
 - sorbitol,
 - sukrożju,
 - polysorbate 80,
 - sodium hydroxide u
 - ilma.

Kif jidher Viramune u l-kontenut tal-pakkett

Is-suspensjoni orali Viramune hija suspensjoni omoġena li tista' tkun minn bajda sa ofwajt.

Is-suspensjoni orali Viramune tiġi fi fliexken tal-plastik għal suspensjoni għal użu orali, li tesa' 240 ml suspensjoni kull flixxkun.

Viramune jiġi wkoll f'pilloli ta' 200 mg għal tfal akbar u adulti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Viramune 400 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod nevirapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viramune u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Viramune
3. Kif għandek tieħu Viramune
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viramune
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viramune u għalxiex jintuża

Viramune jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejħu antiretrovirali, użati fit-trattament ta' infezzjonijiet ikkaġunati mill-Vajrus ta' Immunodeficienza Umana (HIV-1).

Is-sustanza attiva tal-mediċina tiegħek tissejjaħ nevirapine. Nevirapine jappartjeni għal kategorija ta' mediċini li jaħdmu kontra l-HIV imsejħa *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs). *Reverse transcriptase* hi enzima li l-HIV jeħtieġ biex jimmultiplika. Meta jwaqqaf *reverse transcriptase* milli jaħdem, Viramune jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni ta' HIV-1.

Viramune hu indikat għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal minn tliet snin 'il fuq infettati bl-HIV-1 u li huma kapaċi jibilgħu l-pilloli. Inti għandek tieħu Viramune flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar mediċini għalik.

Viramune pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod għandhom jintużaw biss wara trattament ta' ġimagħtejn b'tip ieħor ta' Viramune (pilloli li jerħu l-mediċina fil-pront jew suspensjoni) ħlief jekk bħalissa inti tkun fuq Viramune u tkun se taqleb għal forma ta' mediċina li terħi bil-mod.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Viramune

Tihux Viramune

- jekk inti allergiku għal nevirapine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk kont tieħu Viramune u kellek twaqqaf it-trattament minħabba li kien ikollok:
 - raxx tal-ġilda sever
 - raxx tal-ġilda u sintomi oħra bħal pereżempju:
 - deni
 - infafet
 - pustumetti
 - infjammazzjoni tal-għajnejn
 - nefħa fil-wiċċ
 - nefħa ġenerali

- qtugh ta' nifs
- uġiġh muskolari jew tal-ġogi
- thoss li ma' tiflahx b'mod ġenerali
- uġiġh addominali
- reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (allergija)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- jekk għandek marda fil-fwied severa
- jekk kellek twaqqaf it-trattament b'Viramune fil-passat minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek
- jekk qed tiehu medicina li fiha s-sustanza mill-ħxejjex ta' St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Din is-sustanza mill-ħxejjex tista' timpedixxi 'l Viramune milli jaħdem sew.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viramune.

Fl-ewwel 18-il ġimgha ta' trattament b' Viramune huwa importanti hafna li inti u t-tabib tiegħek toqghodu attenti hafna sabiex jintgħarfu sinjali ta' reazzjonijiet tal-fwied jew tal-ġilda. Dawn jistgħu jaggravaw u jkunu ta' periklu għal hajja. L-akbar riskju għalik għal reazzjoni bħal din hu fl-ewwel 6 ġimghat ta' trattament.

Jekk tesperjenza raxx sever jew sensittività eċċessiva (reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jidhru f'forma ta' raxx) akkumpanjat minn effetti sekondarji ohra bħal:

- deni
- nfafet
- ġrieħi fil-ħalq
- infjammazzjoni ta' l-ghajnejn
- nefha fil-wiċċ
- nefha ġenerali
- qtugh ta' nifs
- uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi
- thoss li ma tiflahx b'mod ġenerali
- jew uġiġh addominali

GHANDEK TIEQAF TIEHU VIRAMUNE U GHANDEK TIKKUNTATTJA lit-tabib tiegħek MINNUFIH peress li reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja jew iwasslu għal mewt.

Jekk qatt ikollok xi sintomi ħfief ta' raxx mingħajr reazzjoni ohra jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih, li ser jagħtik parir jekk għandekx tieqaf tiehu Viramune.

Jekk thoss sintomi li jistgħu jissuġerixxu hsara lill-fwied, bħal

- nuqqas t'aptit,
- thossok ma tiflahx (dardir),
- rimettar,
- ġilda safranija (suffejra)
- uġiġh addominali

għandek tieqaf tiehu Viramune u għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tiżviluppa reazzjonijiet severi tal-fwied jew tal-ġilda severi, jew ta' sensittività eċċessiva waqt li qed tiehu Viramune, M'GHANDEK QATT TIEHU VIRAMUNE DARB'OHRA mingħajr ma tirreferi lit-tabib tiegħek.

Għandek tiehu d-doża ta' Viramune li kitiblek fuq ir-ricetta t-tabib tiegħek. Dan hu importanti speċjalment fl-ewwel 14-il jum ta' trattament (ara aktar informazzjoni f' "*Kif għandek tiehu Viramune*").

Il-pazjenti li għejjin jinsabu f'riskju oghla li jiżviluppaw problemi tal-fwied:

- nisa
- persuni infettati b'epatite B jew Ċ
- testijiet abnormali ta' kif qed jahdem il-fwied
- pazjenti li qatt ma rċievew trattament fil-passat b'għadd oghla ta' ċelloli CD4 fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa aktar minn 250 ċellola/mm³, irġiel aktar minn 400 ċellola/mm³)
- pazjenti ttrattati fil-passat li jkollhom ammont virali ta' HIV-1 fil-plażma u għadd ta' ċelluli CD4 oghla fil-bidu tat-terapija b'Viramune (nisa: aktar minn 250 ċellula/mm³, irġiel: aktar minn 400 ċellula/mm³)

F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni avvanzata ta' HIV (AIDS) u storja ta' reazzjonijiet opportunistiċi (mard mfisser bhala AIDS), is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li kellhom qabel jistgħu jerġgħu jiffaċċaw wara li jinbeda mill-ġdid it-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fis-sistema immunitarja tal-ġisem, li jippermetti lil ġisem jiġġieled l'infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien ma' infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Bidliet fix-xaħam tal-ġisem jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu fuq terapija antiretrovirali kombinata. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna f'xi bidliet fix-xaħam tal-ġisem tiegħek (ara sezzjoni 4, "*Effetti sekondarji possibbli*").

Xi pazjenti li qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam li tissegja osteonekrosi (mewt ta' tessut tal-ghadam li tiġi kkaġunata minn nuqqas ta' ċirkolazzjoni tad demm fl-ghadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, debolezza tas-sistema immuni severa u indiċi oghla fil-piż tal-ġisem, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi li jippreddisponu l-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-gogi, uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispallejn) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Jekk qed tiegħu nevirapine u zidovudine fl-istess ħin, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek għax jista' jkun li jkollu bżonn jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demm bojod tiegħek.

Tihux Viramune wara li tkun ġejt espost għall-HIV ħlief jekk tkun ġejt iddijanostikat bl-HIV u ngħatajt parir biex tagħmel hekk mit-tabib tiegħek.

Prednisone m'għandux jintuża biex jittratta raxx relatat ma' Viramune.

Jekk qed tiegħu kontraċettivi orali (eż. il-"pillola") jew metodu oħra ta' kontraċezzjoni ormonali waqt it-trattament b'Viramune, għandek tuża kontraċezzjoni li tostakola (eż. kondom) b'mod addizzjonali, sabiex tevita li toħroġ tqila u biex ma xxerridx aktar l-HIV.

Jekk qed tircievi terapija bl-ormoni ta' wara l-menopawsa, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tiegħu din il-mediċina.

Jekk qed tiegħu jew ingħatajt riċetta għal rifampicin biex tittratta t-tuberkulozi, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina ma' Viramune.

Viramune pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod jew partijiet mill-pilloli jistgħu xi kultant joħorġu u jidhru fl-ippurgar. Dawn jistgħu jkunu jidhru bhala pilloli shaħ, iżda ma nstabx li jaffettwaw l-effikaċja ta' nevirapine.

Tfal u adolexxenti

Viramune 400 mg li jerhu l-medicina bil-mod jistgħu jittieħdu mit-tfal jekk huma:

- ikollhom ≥ 8 snin u jkunu jiżnu 43.8 kg jew aktar
- ikollhom iktar minn 3 snin u inqas minn 8 snin u jiżnu 25 kg jew aktar
- ikollhom erja tas-superficije tal-gisem ta' 1.17 metri kwadri jew aktar.

Għal tfal iżgħar hemm disponibbli suspensjoni likwida li tittieħed mill-halq.

Mediċini oħra u Viramune

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Informa t-tabib dwar kull medicina oħra li tkun qed tieħu qabel ma tibda tieħu Viramune. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jissorvelja jekk il-mediċini l-oħra tiegħek humiex jaħdmu u sabiex jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa tad-doża. Aqra sew il-fuljett ta' tagħrif tal-mediċini l-oħra kollha ta' l-HIV li inti qed tieħu flimkien ma' Viramune.

Huwa partikolarment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar:

- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, medicina li tittratta d-dipressjoni)
- rifampicin (medicina li tittratta t-tuberkolosi)
- rifabutin (medicina li tittratta t-tuberkolosi)
- makrolidi (eż. clarithromycin) (medicina li tittratta l-infezzjonijiet batteriċi)
- fluconazole (medicina kontra l-infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (medicina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- itraconazole (medicina li tittratta l-infezzjonijiet fungali)
- methadone (medicina użata biex tittratta 'l persuni viżjati bil-loppji)
- warfarin (medicina li tnaqqas il-formazzjoni ta' emboli tad-demem)
- kontraċettivi ormonali (eż. il-"pill")
- atazanavir (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet bl-HIV)
- lopinavir/ritonavir (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet bl-HIV)
- fosamprenavir (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet bl-HIV)
- efavirenz (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet bl-HIV)
- etravirine (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- rilpivirine (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet tal-HIV)
- zidovudine (medicina oħra li tittratta l-infezzjonijiet bl-HIV)
- elvitegravir/cobicistat (medicina oħra li tittratta infezzjoni bl-HIV)

It-tabib tiegħek ser jissorvelja mill-qrib l-effett ta' Viramune u kwalunkwe wieħed minn dawn il mediċini jekk qed teħodhom flimkien.

Viramune ma' ikel u xorb

M'hemm l-ebda restrizzjoni fuq it-teħid ta' pilloli Viramune ma' l-ikel u x-xorb.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

It-treddigh *mhuwiex rakkomandat* f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', *għandek tiddiskuti dan* mat-tabib tiegħek *minnufih*.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen meta tieħu Viramune. Uża l-kawtela meta tagħmel attivitajiet bħal sewqan, u l-użu ta' kwalunkwe għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, għandek tevita xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew li tuża kwalunkwe għodda jew magni.

Viramune fiħ lactose

Il-pilloli Viramune li jerħu l-mediċina bil-mod fihom il-lactose (zokkor tal-ħalib).

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Viramune

Inti qatt m'għandek tieħu Viramune waħdu. Dejjem għandek tieħdu mill-anqas ma' żewġ mediċini antiretrovirali oħra. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda l-aħjar mediċini għalik.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ:

Adulti:

Id-doża li tingħata hija ta' pillola waħda ta' 200 mg Viramune kuljum għall-ewwel 14-il jum ta' trattament (perjodu "inizjali"). Pakkett separat tal-bidu bil-pilloli ta' 200 mg ta' Viramune hu disponibbli għal dan il-perjodu ta' introduzzjoni. Wara 14-il jum, id-doża li ġeneralment tittieħed hi ta' pillola waħda ta' 400 mg li terħi l-mediċina bil-mod darba kuljum.

Huwa importanti ħafna li tieħu pillola waħda ta' Viramune kuljum għall-ewwel 14-il jum (il perjodu "inizjali"). Jekk ikollok xi raxx f'dan il-perjodu, tibdiex tieħu l-pilloli Viramune li jerħu l-mediċina bil-mod imma kkonsulta t-tabib tiegħek.

Il-perjodu "inizjali" ta' 14-il jum intwera li jnaqqas ir-riskju ta' raxx fuq il-ġilda.

Pazjenti li diġà jkunu qed jieħdu l-pilloli li jerħu l-mediċina fil-pront jew is-suspensjoni orali, jistgħu jaqilbu għal pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod mingħajr il-perjodu ta' introduzzjoni.

Peress li Viramune għandu dejjem jittieħed ma' mediċini antiretrovirali oħra bl-HIV, inti għandek issegwi l-istruzzjonijiet għal mediċini l-oħra b'attenzjoni. Dawn huma mogħtija fil-fuljetti ta' tagħrif għal dawk il-mediċini.

Viramune hu disponibbli wkoll bħala suspensjoni orali (għall-gruppi tal-etajiet, piż u BSA kollha).

Għandek tibqa' tieħu l-pilloli Viramune sakemm ikun qallek biex tagħmel it-tabib tiegħek.

Kif spjegat fit-taqsimha '*Twissijiet u prekawzjonijiet*', hawn fuq, it-tabib tiegħek għandu jissorvelja t-testijiet tal-fwied tiegħek jew jara għal xi effetti mhux mixtieqa bħal raxx. Skond ir-riżultati, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk għandux iwaqqaf it-trattament tiegħek ta' Viramune. It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jibdix mill-ġdid fuq doża aktar baxxa.

Jekk għandek disfunzjoni tal-kliwi jew tal-fwied ta' kwaunkwe grad, jekk jogħġbok uża biss il-pilloli Viramune 200 mg jew Viramune 50 mg/5 ml suspensjoni orali.

Ħu l-pilloli Viramune li jerħu l-mediċina bil-mod mill-ħalq biss. Tomgħodx il-pilloli tiegħek li jerħu l-mediċina bil-mod. Tista' tieħu Viramune mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tieħu Viramune aktar milli suppost

M'għandekx taqbeż id-doża li t-tabib tiegħek ikun kitiblek u mfissra f'dan il-fuljett. Attwalment, hemm biss ftit tagħrif fuq l-effetti ta' doża eċċessiva b'Viramune. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk tieħu Viramune aktar milli suppost.

Jekk tinsa tieġu Viramune

Ipprova taqbiżx doża. Jekk tinduna li ma ħadtx d-doża li suppost ħadt fi żmien 12- siegħa, hu d-doża li tkun qbiżt kemm jista' jkun malajr Jekk tinduna b'dan wara iktar minn 12-il siegħa hu d-doża li jmissek tieġu fil-ħin skedat.

Jekk tieqaf tieġu Viramune

Intwera li jekk tieġu d-doži kollha fil-ħinijiet xierqa:

- tiżdied l-effettività tal-kombinazzjoni ta' mediċini antiretrovirali tiegħek
- tnaqqas iċ-ċansijiet li l-infezzjoni bl-HIV tiegħek ssir rezistenti għal mediċini antiretrovirali.

Huwa importanti li tkompli tieġu Viramune b'mod korrett, kif imfisser hawn fuq, sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx struzzjonijiet biex tieqaf.

Jekk tieqaf tieġu Viramune għal aktar minn 7 ijiem it-tabib tiegħek għandu jagħtik parir biex tibda bil-perijodu ta' 14-il jum 'tal-bidu' bil-pilloli 'Viramune (mfissra hawn fuq) mill-ġdid, qabel tibda bid-doża ta' darba kuljum b'Viramune pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan hu parzjalment marbuta ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ ta' lipidi fid-demm, xi kultant mal-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestjak għal dawn it-tidiliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kif imsemmi fit-taqsimha 'Twissijiet u prekawzjonijiet', hawn fuq, l-effetti sekondarji l-aktar importanti ta' Viramune huma reazzjonijiet tal-ġilda u ħsara fil-fwied li jistgħu jkunu severi u ta' periklu għal ħajja. Dawn ir-reazzjonijiet isehħu prinċipalment fl-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament b'Viramune. Huwa għalhekk perijodu importanti li jinhtieg monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek.

Jekk tosserva xi sintomi ta' raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Meta jiżviluppa r-raxx dan hu normalment minn ħafif sa moderat. Madankollu, f'xi pazjenti raxx, li jidher bħala nfafet fuq il-ġilda jista' jkun serju u ta' periklu għal ħajja (sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika) u kien hemm anke imwiet li ġew irregjistrati. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kemm ta' raxx serju u raxx ħafif/moderat jsehħu fl-ewwel sitt ġimgħat ta' trattament.

Jekk tinnota xi sintomi ta' raxx u tħossok ukoll ma tiflaħx, għandek twaqqaf it-trattament u żżur lit-tabib minnufih.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergiji) jistgħu jsehħu. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jidhru fil-forma ta' anafilassi (forma ta' reazzjoni allergika severa) b'sintomi bħal:

- raxx
- nefħa fil-wieċ
- diffikultà biex tieġu n-nifs (spażmu bronkjali)
- xokk anafilattik

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jsehħu wkoll bħala raxx ma' effetti sekondarji oħra bħal:

- deni
- infafet fuq il-ġilda
- pustumetti

- infjammazzjoni tal-ghajnejn
- nefha fil-wiċċ
- nefha ġenerali
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ muskolari jew tal-ġogi
- tnaqqis fin-numri ta' ċelluli bojod tad-demmm (granuloċitopenija)
- thoss li ma' tiflahx b'mod ġenerali
- problemi serji bil-fwied jew kliewi (insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi).

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi raxx jew xi effetti kollaterali ieħor ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (allergija). Reazzjonijiet bħal dawn jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja.

Funzjoni anormali tal-fwied ġiet rrapportata bit-tehid ta' Viramune. Din tinkludi xi każijiet ta' infjammazzjoni tal-fwied (epatite), li tista' tkun f'daqqa u intensa (epatite fulminanti) u insuffiċjenza tal-fwied li t-tnejn li huma jistgħu jkunu fatali.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk thoss xi wiehed mis-sintomi kliniċi li ġejjin jindikaw xi ħsara fil-fwied:

- nuqqas fl-aptit
- thossok imdardar/imdardra (nawseja)
- rimettar
- ġilda safranija (suffejra)
- uġiġħ addominali

L-effetti sekondarji deskritti hawn taħt inħassu minn pazjenti li ngħataw pilloli Viramune ta' 200 mg matul il-perjodu ta' introduzzjoni ta' 14-il jum:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- raxx
- deni
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ addominali
- thossok imdardar/imdardra (nawseja)
- ippurgar artab (dijarea)
- thossok ghajjien (gheja kbira)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- reazzjoni allergika kkaratterizzata minn raxx, nefha tal-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs (spażmi tal-bronki) jew xokk anafilattiku
- reazzjoni minħabba l-mediċina b'sintomi sistemici (reazzjoni minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici)
- infjammazzjoni f'daqqa u intensa tal-fwied (epatite fulminanti)
- raxx sever tal-ġilda u ta' theddida għall-hajja (Sindrome ta' Stevens Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- ġilda safranija (suffejra)
- ħorriqija (urtikarja)
- fluwidu taħt il-ġilda (edema anġjonewrotika)
- rimettar
- uġiġħ fil-muskoli (mijalgja)
- uġiġħ fil-gogi (artralġja)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod (granuloċitopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali
- tnaqqis tal-phosphorus fid-demmm
- zieda fil-pressjoni tad-demmm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):

- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija)

L-effetti sekondarji deskritti hawn taħt affettwaw lil pazjenti li ngħataw Viramune pilloli li jerħu l-medicina bil-mod, darba kuljum, fil-fazi ta' manteniment:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- raxx
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ addominali
- tħossok imdardar/imdardra (nawseja)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- tħossok għajjen (għeja kbira)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali
- deni
- rimettar
- ippurgar artab (dijarea)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- reazzjoni allergika kkaratterizzata minn raxx, nefħa tal-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs (spażmi tal-bronki) jew xokk anafilattiku
- reazzjoni minħabba l-medicina b'sintomi sistemici (reazzjoni minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici)
- infjammazzjoni f'daqqa u intensa tal-fwied (epatite fulminanti)
- raxx sever tal-ġilda u ta' theddida għall-ħajja (Sindrome ta' Stevens Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod (granuloċitopenija)
- ġilda safranija (suffeja)
- ħorriqija (urtikarja)
- fluwidu taħt il-ġilda (edema anġjonewrotika)
- uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- uġiġħ fil-gogi (artralġja)
- tnaqqis tal-phosphorus fid-demmm
- zieda fil-pessjoni tad-demmm

Il-każijiet li ġejjin ġew rapportati wkoll meta Viramune ġie użat f'kombinazzjoni ma' medicini antiretrovirali oħrajn:

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli l-ħomor tad-demmm jew plejtlets
- infjammazzjoni tal-frixa
- tnaqqis jew sensazzjonijiet abnormali tal-ġilda

Dawn il-każijiet huma assoċjati b'mod komuni ma' medicini anti-retrovirali oħrajn u jista' jkun li jsehħu meta Viramune jiġi użat flimkien ma' medicini oħra; madankollu huwa x'aktarx improbabli li dawn il-każijiet isehħu minħabba trattament b'Viramune.

Effetti sekondarji oħra fit-tfal u l-adolessenti

Jista' jkun hemm tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm (granuloċitopenija), li hu aktar komuni fit-tfal. Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija) li jista' jkun relatat ma' trattament ta' nevirapine, huwa wkoll osservat aktar komunament fit-tfal. Bħal fil-każ ta' sintomi tar-raxx, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih ta' xi effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Viramune

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja jew il-flixxun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar. Viramune għandu jintuża fi żmien xahrejn minn meta jinfetaħ il-flixxun.

Dan il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Viramune

- Is-sustanza attiva hi nevirapine Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha 400 mg ta' nevirapine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose (bħala monohydrate), hypromellose, iron oxide yellow u magnesium stearate.

Kif jidher Viramune u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli sofor, tondi u bikonvessi, li jerħu l-mediċina bil-mod. Il-pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod għandhom dijametru ta' madwar 9.3 mm x 19.1 mm, huma mnaqqxa b'V04 fuq naħa waħda, u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli Viramune 400 mg li jerħu l-mediċina bil-mod jiġu f'folji, bi 30 jew 90 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod f'kull kartuna. B'mod alternattiv, 30 pillola Viramune 400 mg li jerħu l-mediċina bil-mod huma fornuti fi fliexken. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Viramune jiġi wkoll bħala suspensjoni orali jew bħala pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>