

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Viramune 200 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (bezvodého).

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 318 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, oválne, bikonvexné tablety. Na jednej strane je vytlačený kód "54 193", pričom sa kódy "54" a "193" nachádzajú jednotlivo. Na druhej strane je vyznačené logo spoločnosti. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Viramune je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí každého veku infikovaných HIV-1 (pozri časť 4.2).

Najviac skúseností s Viramunom je v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI). Výber dodatočnej terapie po Viramune má vychádzať z klinickej skúsenosti a skúšok rezistencie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Viramune majú podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

#### Dávkovanie

##### *Pacienti 16 roční a starší*

Odporúčaná dávka pre Viramune je jedna 200 mg tableta denne počas prvých 14 dní (toto úvodné obdobie sa musí dodržať, pretože sa zistilo, že znižuje frekvenciu výskytu exantému), nasleduje jedna 200 mg tableta dvakrát denne v kombinácii s aspoň dvoma prídavnými antiretrovírusovými činidlami.

Ak sa do 8 hodín zistí, že dávka, ktorá sa mala užiť, sa vynechala, pacient má užiť vynechanú dávku čo najskôr. Ak sa dávka vynechá a už ubehlo viac ako 8 hodín, pacient má užiť až nasledujúcu dávku v riadnom čase.

##### *Stanovisko k manažmentu dávkovania*

U pacientov, u ktorých sa počas 14-dňového úvodného obdobia pri užívaní 200 mg denne prejaví ekzantém sa nemá dávka Viramunu zvyšovať, kým ekzantém nebude vyliečený. Izolovaný ekzantém sa má dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4). Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne nemá trvať

dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie.

Pacienti, ktorí prerušili dávkovanie nevirapínu na viac ako 7 dní, majú znovu začať s odporúčaným dávkovacím režimom s dvojtýždňovým úvodným obdobím.

Existujú toxicity, ktoré si vyžadujú prerušenie liečby Viramunom (pozri časť 4.4).

#### *Starší pacienti*

Nevirapín nebol špeciálne skúmaný u pacientov nad 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pre pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí vyžadujú dialýzu, sa odporúča ďalších 200 mg dávky nevirapínu nasledujúcich po každej dialyzačnej liečbe. Pacienti s CLcr  $\geq$  20 ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania, pozri časť 5.2.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nevirapín sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Pri dodržiavaní dávkovacej schémy pre Viramune 200 mg tablety opísanej vyššie je tento liek vhodný pre väčšie deti, najmä pre dospievajúcich, do 16 rokov s hmotnosťou viac ako 50 kg alebo s plochou povrchu tela väčšou ako 1,25 m<sup>2</sup> podľa Mostellerovho vzorca. Pre deti z tejto vekovej skupiny s hmotnosťou menej ako 50 kg alebo s plochou povrchu tela menšou ako 1,25 m<sup>2</sup> je dostupná perorálna suspenzia, ktorú možno dávkovať na základe telesnej hmotnosti a plochy povrchu tela (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku Viramune perorálna suspenzia).

#### Deti vo veku menej ako tri roky

Pre pacientov vo veku menej ako 3 roky a pre všetky ďalšie vekové kategórie je dostupná lieková forma perorálna suspenzia s okamžitým uvoľňovaním (prosím, pozrite si príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku).

#### Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať s tekutinou a nemajú sa drviť alebo žuť. Viramune sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Opakované podávanie pacientom, ktorí vyžadujú permanentné prerušenie kvôli závažnému ekzantému, ekzantému sprevádzanému konštitucionálnymi symptómami, reakciám z precitlivenosti alebo klinickej hepatitíde kvôli nevirapínu.

Pacienti s ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh C) alebo keď je pred liečbou AST alebo ALT  $>$  5 pokiaľ nie je základ AST/ALT stabilizovaný na  $<$  5 ULN.

Opakované podávanie pacientom, ktorí mali toho času AST alebo ALT  $>$  5 ULN počas terapie s nevirapínom a mali opakované abnormality pečeňových funkcií po opakovanom podaní nevirapínu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s rastlinnými produktami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinického účinku nevirapínu (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Viramune sa má užívať len s najmenej dvoma ďalšími antiretrovirusovými činidlami (pozri časť 5.1).

Viramune sa nesmie užívať ako jediné účinné antivirotoikum, keďže monoterapia akýmkoľvek antivirotoikom preukázateľne vyústila do vírusovej rezistencie.

**Prvých 18 týždňov liečby s nevirapínom je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie pacientov na objavenie potenciálneho výskytu ťažkých život ohrozujúcich kožných reakcií (vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)) a závažnej hepatitídy/zlyhania pečene. Počas prvých 6 týždňov terapie sa vyskytuje najvyššie riziko pečňových a kožných reakcií. Avšak, riziko akýchkoľvek pečňových nežiaducich účinkov pokračuje aj po tomto období a sledovanie musí pokračovať v častých intervaloch. Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 buniek ( $> 250$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých žien a  $> 400$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých mužov) na začiatku terapie s nevirapínom, sú spojené so zvýšeným rizikom pečňových nežiaducich reakcií, ak je u pacienta detekovateľná plazmatická HIV-1 RNA – t.j. pri koncentrácii  $\geq 50$  kópii/ml – na začiatku terapie s nevirapínom. Pokiaľ prínos neprevyšuje riziko, liečba s nevirapínom sa nemá iniciovať u dospelých žien s počtom CD4 buniek vyšším ako  $250$  buniek/ $\text{mm}^3$  alebo u dospelých mužov s počtom CD4 buniek vyšším ako  $400$  buniek/ $\text{mm}^3$ , ktorí majú detekovateľnú plazmatickú HIV-1 RNA, keďže sa v kontrolovaných a nekontrolovaných štúdiách, najmä u pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou  $50$  kópii/ml alebo vyššou, pozorovala závažná a život ohrozujúca hepatotoxicita.**

**V niektorých prípadoch sa pečňové poškodenie vyvíja aj napriek prerušeniu liečby. Pacienti s rozvíjajúcimi sa znakmi a príznakmi hepatitídy, závažnej kožnej reakcie alebo reakcií z precitlivenosti musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Pokiaľ pretrvávajú závažné pečňové a kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti, nevirapín sa nesmie znova nasadiť (pozri časť 4.3).**

**Dávka musí byť prísne dodržiavaná, najmä 14-dňové úvodné obdobie (pozri časť 4.2).**

##### Kožné reakcie

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie vrátane fatálnych prípadov sa vyskytli u pacientov liečených s nevirapínom hlavne počas prvých 6 týždňov terapie. Toto zahŕňa prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a hypersenzitívnych reakcií charakterizovaných ekzantémom, konštitucionálnymi zisteniami a viscerálnymi ťažkosťami. Pacienti majú byť počas prvých 18 týždňov liečby intenzívne sledovaní. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní, ak sa objaví lokalizovaný ekzantém. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažký (závažný) ekzantém alebo ekzantém sprevádzaný konštitucionálnymi symptómami (ako horúčka, pluzgiere, orálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov alebo kĺbov či celková nevoľnosť) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví hypersenzitívna reakcia (charakterizovaná ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia), pozri časť 4.4.

Podávanie Viramunu nad odporúčané dávky môže zvýšiť výskyt a závažnosť kožných reakcií ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečňové reakcie spojené s používaním Viramunu.

Súčasné podávanie prednisonu ( $40$  mg/deň počas prvých 14 dní podávania Viramunu) neukázalo zníženie výskytu ekzantému spojeného s nevirapínom a môže byť spojené so zvýšeným výskytom a závažnosťou ekzantému počas prvých 6 týždňov terapie s nevirapínom.

Boli identifikované niektoré rizikové faktory rozvoja závažných kožných reakcií, tieto zahŕňajú zlyhanie po začiatocnom dávkovaní 200 mg/deň počas úvodného obdobia a dlhé oneskorenie medzi začiatocnými symptómami a konzultáciou s lekárom. U žien v porovnaní s mužmi sa ukazuje zvýšené riziko vzniku ekzantému a treba zvážiť či podávať nevirapín alebo zvoliť terapiu, ktorá nevirapín neobsahuje.

Pacientov je potrebné poučiť, že hlavným prejavom toxicity nevirapínu je ekzantém. Na každý ekzantém majú okamžite upozorniť lekára a vyhnúť sa tak oneskoreniu medzi začiatocnými symptómami a lekárskou prehliadkou. Väčšina ekzantémov spojených s nevirapínom sa objavuje počas prvých 6 týždňov od začiatku terapie. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať na výskyt ekzantému v tomto období. Majú byť inštruovaní, ak sa objaví ekzantém počas dvojtýždňového úvodného obdobia, že dávky sa nebudú zvyšovať, kým ekzantém neustúpi. Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie.

U pacientov, u ktorých sa objavia závažné ekzantémy alebo ekzantémy sprevádzané konštitucionálnymi symptómami ako je horúčka, pľuzgiere, perorálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov a kĺbov, či celkový nepokoj sa má užívanie lieku prerušiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. U týchto pacientov nesmie byť opäť liečba s nevirapínom začatá.

Ak je u pacientov podozrenie na ekzantém spojený s podávaním nevirapínu, musia sa urobiť testy pečeňových funkcií. U pacientov so stredne závažnými až závažnými hodnotami (AST alebo ALT > 5 ULN) musí byť podávanie nevirapínu trvale prerušené.

Ak sa objavia hypersenzitívne reakcie charakterizované ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia, podávanie nevirapínu sa má permanentne zastaviť a podávanie sa nemá obnoviť (pozri časť 4.3).

### Pečeňové reakcie

U pacientov liečených s nevirapínom sa vyskytla ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje podrobné monitorovanie. Riziko pečeňových reakcií je najvyššie počas prvých 6 týždňov terapie. Toto riziko pretrváva aj po tomto období, takže je v priebehu liečby potrebné kontinuálne monitorovanie v pravidelných intervaloch.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečeňové reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Zvýšené hodnoty AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN a/alebo súčasná infekcia hepatitídy B a/alebo C po začiatku antiretrovirusovej terapie, sú vo všeobecnosti spojené so zvýšeným rizikom pečeňových nežiaducich účinkov v priebehu antiretrovirusovej terapie, vrátane režimu obsahujúceho nevirapín.

Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 na začiatku terapie s nevirapínom u pacientov predtým neliečených sa spájajú so zvýšeným rizikom pečeňových nežiaducich reakcií. V porovnaní s mužmi majú ženy trikrát vyššie riziko symptomatických pečeňových nežiaducich účinkov často spojených s vyrážkou (5,8 % oproti 2,2 %) a predtým neliečení pacienti oboch pohlaví s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme s vyšším počtom CD4 na začiatku terapie s nevirapínom, majú vyššie riziko symptomatických pečeňových nežiaducich účinkov spojených s nevirapínom. V retrospektívnom hodnotení, najmä pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou 50 alebo viac kópií/ml, mali ženy s počtom CD4 > 250 buniek/mm<sup>3</sup> 12-krát vyššie riziko symptomatických pečeňových nežiaducich reakcií v porovnaní so ženami s počtom CD4 < 250 buniek/mm<sup>3</sup> (11,0 % oproti 0,9 %). Zvýšené riziko sa pozorovalo u mužov s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme a s počtom CD4 > 400 buniek/mm<sup>3</sup> (6,3 % oproti 1,2 % pre mužov s počtom CD4 < 400 buniek/mm<sup>3</sup>). Toto zvýšené riziko

toxicity na základe hranice počtu CD4 sa nezistilo u pacientov s nedetekovateľnou (t.j. < 50 kópií/ml) plazmatickou vírusovou záťažou.

Pacienti majú byť informovaní, že pečeňové reakcie sú hlavným prejavom toxicity nevirapínu vyžadujúcim dôkladné monitorovanie počas prvých 18 týždňov. Taktiež musia byť informovaní o tom, že pri výskyte symptómov pripomínajúcich hepatitídu musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ktorá má zahrňovať testy pečeňových funkcií.

#### Sledovanie funkcie pečene

Laboratórne vyšetrenia vrátane funkčných parametrov pečene sa majú uskutočniť pred zahájením liečby s nevirapínom a v primeraných intervaloch v priebehu liečby.

Pri nevirapíne boli hlásené abnormality pečeňových funkcií, niektoré v prvých týždňoch liečby.

Asymptomatické zvýšenia pečeňových enzýmov sú často opisované a nie sú bezpodmienečne kontraindikáciou pre podanie nevirapínu. Asymptomatické zvýšenia GGT nie sú kontraindikáciou pokračovania liečby.

Monitorovanie pečeňových testov sa má robiť každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby, v 3. mesiaci a potom pravidelne. Monitoring pečeňových testov sa má vykonať, keď má pacient znaky a príznaky pripomínajúce hepatitídu a/alebo hypersenzitivitu.

Ak je AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN pred alebo v priebehu liečby, pečeňové testy majú byť monitorované častejšie počas pravidelných klinických návštev. Nevirapín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT > 5 ULN pokiaľ nie je základ AST/ALT stabilizovaný na < 5 ULN (pozri časť 4.3).

Lekári a pacienti majú byť ostražití pri prodromálnych znakoch alebo prejavoch hepatitídy ako sú anorexia, nauzea, žltacka, bilirubinúria, acholická stolica, hepatomegália alebo bolesť pečene. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa takéto príznaky objavia.

**Ak sa AST alebo ALT v priebehu liečby zvýši nad 5 ULN, podávanie nevirapínu musí byť ihneď ukončené. Ak sa AST a ALT vrátia na základnú úroveň a ak pacient nemá klinické znaky alebo príznaky hepatitídy, ekzantému, konštitucionálnych symptómov alebo iné sugestívne pocity orgánových dysfunkcií, je možné znovu nasadiť nevirapín, v závislosti od prípadu, s dávkou 200 mg/deň 14 dní, potom následne 400 mg/denne. V týchto prípadoch sa vyžaduje častejšie monitorovanie pečene. Ak sa abnormality pečeňových funkcií objavia znova, podávanie nevirapínu sa má permanentne prerušiť.**

**Ak sa objaví klinická hepatitída, charakterizovaná anorexiou, nauzeou, vracaním, žltackou A laboratórnymi zisteniami (ako sú stredné alebo ťažké abnormality pečeňových funkcií (vrátane GGT), podávanie nevirapínu sa musí natrvalo zastaviť. Viramune sa nesmie opakovane podať pacientom, ktorí vyžadujú trvalé prerušenie z dôvodu klinickej hepatitídy spôsobenej nevirapínom.**

#### Poruchy pečene

Bezpečnosť a účinnosť Viramunu neboli stanovené u pacientov so signifikantným ochorením pečene. Viramune je kontraindikovaný u pacientov s závažným zhoršením funkcií pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačujú, že máme byť opatrní vtedy, keď sa nevirapín podáva pacientom so stredne ťažkou dysfunkciou pečene (Child-Pough B). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovírusovej terapie majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych pečeňových nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie s terapiou hepatitídy B alebo C, prosím pozrite si tiež relevantné informácie pre tieto lieky.

V priebehu kombinovanej antiretrovirusovej terapie pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečenevých funkcií a majú byť monitorovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takého pacienta zaznamená zhoršenie ochorenia pečene musí byť zvážené prerušenie alebo zastavenie liečby.

### Ďalšie upozornenia

Profylaxia po ožiarení: Závažná hepatotoxicita, vrátane pečenevého zlyhania vyžadujúceho si transplantáciu, bola hlásená u HIV-neinfikovaných jednotlivcov po prijatí viacnásobnej dávky Viramune v rámci profylaxie po ožiarení (PPO), po neschválenom použití. Použitie Viramunu nebolo posudzované v špecifickej štúdií na PPO, hlavne v období trvania liečby, a preto sa rozhodne nedoporučuje.

Kombinovaná terapia s nevirapínom nie je liečba s liečivým účinkom pre pacientov infikovaných HIV-1, u pacientov sa môže rozvíjať choroba spojená s pokročilou HIV-1 infekciou, vrátane pridružených infekcií.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovirusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Hormonálne antikoncepcné metódy iné ako depo-medroxyprogesterón acetát (DMPA) sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemajú používať ako výhradná metóda antikoncepcie, pretože nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov. Preto, a takisto aj pre zníženie rizika prenosu HIV, sa odporúča bariérová antikoncepcia (napr. prezervatívy). Navyše, keď sa pomenopauzálna hormonálna liečba používa počas podávania nevirapínu, majú sa monitorovať jeho terapeutické účinky.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre:

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú významné dôkazy o tom, že súvisí s touto liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách bol Viramune spojený so zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením celkového pomeru k HDL-cholesterolu. Klinický dopad týchto nálezov nie je známy, pretože chýbajú špecifické štúdie. Navyše, nepreukázala sa spojitosť Viramunu s poruchami metabolizmu glukózy.

Osteonekróza: aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapii ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívácie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Dostupné farmakokinetické údaje naznačujú že súčasné užívanie rifampicínu a nevirapínu sa neodporúča. Ďalej sa neodporúča kombinovanie nasledovných liečiv s Viramunom: efavirenz, ketokonazol, etravirín, rilpivirín, elvitegravir (v kombinácii s kobicistatom), atazanavir (v kombinácii s ritonavírom), fosamprenavir (ak sa nepodáva súčasne s nízkou dávkou ritonavíru) (pozri časť 4.5).

Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.

Laktóza: Viramune tablety obsahujú 636 mg laktózy na maximálnu odporúčanú dennú dávku. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Nevirapín je induktor enzýmu CYP3A a potenciálne aj CYP2B6, maximálna indukcia sa dosahuje počas 2-4 týždňov od začatia opakovaného podávania nevirapínu.

Pri podávaní spolu s nevirapínom sa môžu znižovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných touto metabolickou cestou. Preto sa pri podávaní spolu s nevirapínom odporúča starostlivo monitorovať terapeutickú účinnosť liekov metabolizovaných cytochrómom P450.

Vstrebávanie nevirapínu nie je ovplyvnené jedlom, antacidami alebo liekmi, ktoré sa pripravujú pomocou alkalického pufracieho činidla.

Údaje o interakciách sú uvedené ako geometrický priemer s 90 % konfidenčným intervalom (90 % CI), podľa dostupných údajov. ND = nedetekovateľné, ↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadny účinok.

Lieky podľa terapeutických skupín	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ</b>		
<b>NUKLEOZIDOVÉ/NUKLEOTIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NRTI)</b>		
Didanozín 100-150 mg BID	Didanozín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozín C <sub>min</sub> ND Didanozín C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Emtricitabín	Emtricitabín nie je inhibítor ľudských enzýmov CYP 450.	Viramune a emtricitabín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Abakavir	V ľudských pečenevých mikrozómoch abakavir neinhoboal izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Lamivudín 150 mg BID	Nie sú zjavné zmeny na lamivudíne okrem klírensu a distribučného objemu, nenaznačujú indukčný efekt nevirapínu na klírens lamivudínu.	Lamivudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.



Stavudín 30/40 mg BID,	Stavudín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudín C <sub>min</sub> ND Stavudín C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapín: v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami, hladiny ostali nezmenené.	Stavudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Tenofovir 300 mg QD	Pri podávaní spolu s nevirapínom, plazmatické hladiny tenofoviru ostávajú nezmenené.  Plazmatické hladiny nevirapínu nie sú ovplyvnené podávaním tenofoviru.	Tenofovir a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Zidovudín 100-200 mg TID	Zidovudín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudín C <sub>min</sub> ND Zidovudín C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapín: Zidovudín nemá vplyv na farmakokinetiku nevirapínu.	Zidovudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.  Granulocytopénia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopénie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.
<b><i>NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Súčasné podávanie efavirenz s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4), pretože by to mohlo viesť ku prídavnej toxicite a takéto súčasné podávanie nezlepšuje účinnosť nad úroveň iných NNRTI samostatne (výsledky zo štúdie 2NN si pozrite v časti 5.1).
Etravirín	Súbežné použitie etravirínu s nevirapínom môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií etravirínu a stratu terapeutického účinku etravirínu.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Rilpivirín	Interakcie sa neskúmali.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>PROTEÁZOVÉ INHIBÍTORE (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (porovnávaný s 300/100 mg bez nevirapínu)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Súčasné podávanie atazanavir/ritonavir s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ak sa Viramune súčasne nepodáva s ritonavírom, neodporúča sa podávať súčasne s fosamprenavírom (pozri časť 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir pri podávaní spolu s Viramunom sa má použiť bez úpravy dávky.

Lopinavir/ritonavir (kapsuly) 400/100 mg BID	<u>Dospelí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Zvýšenie dávky lopinaviru/ritonaviru na 533/133 mg (4 kapsuly) alebo 500/125 mg (5 tabliet každá 100/25 mg) dvakrát denne, podávanej s jedlom, sa odporúča v kombinácii s Viramunom. Pri súčasnom podávaní Viramunu s lopinavirom nie je potrebná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir (perorálny roztok) 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID	<u>Pediatrickí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri deťoch musí byť zvážené zvýšenie dávky lopinaviru /ritonaviru na 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID, dvakrát denne, podávanej spolu s jedlom, keď sa používajú v kombinácii s Viramunom, čiastočne aj u pacientov, u ktorých sa očakáva zníženie citlivosti na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapín: Súčasné podávanie nespôsobuje žiadnu klinicky významnú zmenu ritonavirových alebo nevirapínových plazmatických hladín.	Ritonavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Sachinavir/ritonavir	Obmedzené údaje, ktoré sú dostupné o mäkkých želatínových kapsulách sachinaviru podporovaných ritonavirom nepoukazujú na žiadnu klinicky významnú interakciu medzi sachinavirom podporovaným ritonavirom a nevirapínom.	Sachinavir/ritonavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Neuskutočnili sa žiadne špecifické  liek- liek  interakčné štúdie. Limitované údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV- infikovaných pacientov naznačujú klinicky nevýznamný 20 % pokles TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>VSTUPNÉ INHIBÍTORE</b>		
Enfuvirtid	Vzhľadom na metabolický profil sa nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi enfuvirtidom a nevirapínom.	Enfuvirtid a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.

Maravirok 300 mg QD	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok $C_{min}$ ND Maravirok $C_{max}$ $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) porovnaný s predchádzajúcimi kontrolami  Koncentrácie nevirapínu neboli merané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Maravirok a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>INHIBÍTORE INTEGRÁZY</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcie sa neštudovali. Kobicistat, inhibitor cytochrómu P450 3A významne inhibuje pečenné enzýmy, ako aj ďalšie metabolické dráhy. Preto by súbežné podávanie mohlo pravdepodobne viesť k zmenám plazmatických hladín kobicistatu a Viramunu.	Súbežné podávanie Viramunu s elvitegravírom v kombinácii s kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Nie sú dostupné klinické údaje. Vzhľadom na metabolický profil raltegraviru sa neočakávajú žiadne interakcie.	Raltegravir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg BID	Klaritromycín AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycín $C_{min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycín $C_{max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klaritromycínu AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klaritromycínu $C_{min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klaritromycínu $C_{max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapín AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapín $C_{min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevirapín $C_{max}$ $\uparrow$ 1,24 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Expozícia klaritromycínu bola výrazne znížená, expozícia metabolitu 14-OH bola zvýšená. Pretože aktívny metabolit klaritromycínu má zníženú účinnosť na <i>Mycobacterium avium-vnútrobunkový komplex</i> , celkový účinok na patogény môže byť zmenený. Majú sa použiť alternatívy klaritromycínu ako azitromycín. Odporúča sa dôsledné sledovanie pečenných abnormalít.
Rifabutín 150 alebo 300 mg QD	Rifabutín AUC $\uparrow$ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutín $C_{min}$ $\leftrightarrow$ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutín $C_{max}$ $\uparrow$ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylriľabutín AUC $\uparrow$ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriľabutín $C_{min}$ $\uparrow$ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriľabutín $C_{max}$ $\uparrow$ 1,29 (0,98-1,68)  Zaznamenalo sa klinicky nerelevantné zvýšenie zreteľného klírensu nevirapínu (o 9 %) v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Nezaznamenal sa významný účinok na PK parametre riľabutínu a Viramune. Riľabutín a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky. Vzhľadom na vysokú vzájomnú variabilitu, niektorí pacienti môžu zažiť veľké zvýšenie pôsobenia riľabutínu a môžu byť tak vystavení vyššiemu riziku toxicity riľabutínu. Preto sa pri súčasnom podávaní musí postupovať opatrne.

Rifampicín 600 mg QD	Rifampicín AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín C <sub>min</sub> ND Rifampicín C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapín AUC ↓ 0,42 Nevirapín C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapín C <sub>max</sub> ↓ 0,50 v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi.	Neodporúča sa súčasné podávanie rifampicínu a Viramune (pozri časť 4.4). Lekári, ktorí potrebujú liečiť pacientov nakazených súčasne tuberkulózou a ktorí užívajú Viramune, môžu zvážiť namiesto toho použitie rifabutínu.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Flukonazol 200 mg QD	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Pôsobenie nevirapínu: ↑ 100 % v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi, keď nevirapín bol podávaný samostatne.	Kvôli riziku zvýšenej expozície Viramunu, je potrebná opatrnosť, keď sú tieto lieky podávané súčasne a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní.
Itrakonazol 200 mg QD	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapín: nebol tu žiadny výrazný rozdiel pri farmakokinetických parametroch nevirapínu.	Keď sa tieto dve látky podávajú súčasne, má sa zvážiť zvýšenie dávkovania pre itrakonazol.
Ketokonazol 400 mg QD	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Plazmatické hladiny nevirapínu: ↑ 1,15-1,28 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Neodporúča sa súčasné podávanie ketokonazolu a Viramunu (pozri časť 4.4).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA CHRONICKÚ HEPATITÍDU B A C</b>		
Adefovir	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený adefovírom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdií toto potvrdné nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Adefovir neovplyvnil žiadnu z bežných izoforiem CYP, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme liečiv u ľudí a vylučujú sa obličkami. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo liečivo.	Adefovir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Entekavir	Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy entekaviru sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Entekavir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.

Interferóny (pegylovaný interferón alfa 2a a alfa 2b)	Interferóny nemajú známy účinok na CYP 3A4 ani 2B6. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Interferóny a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Ribavirín	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený ribavirínom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdií toto potvrdné nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 a zo štúdií toxicity nie sú žiadne dôkazy, že ribavirín indukuje pečeneové enzýmy. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Ribavirín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Telbivudín	Telbivudín nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom systému enzýmu cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy telbivudínu sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Telbivudín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
<b>ANTACIDÁ</b>		
Cimetidín	Cimetidín: nezistil sa významný účinok na PK parametre cimetidínu.  Nevirapín $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidín a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTITROMBOTIKÁ</b>		
Warfarín	Interakcia medzi nevirapínom a antitrombotikom warfarínom je komplex s potenciálom zvyšovania a znižovania koagulačného času, ak sa podávajú súčasne.	Dôkladný monitoring hladín antikoagulancií je odôvodnený.
<b>ANTIKONCEPCIA</b>		
Depo- medroxyprogesterón acetát (DMPA) 150 mg každé 3 mesiace	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ DMPA $C_{min}$ ↔  Nevirapín AUC ↑1,20 Nevirapín $C_{max}$ ↑1,20	Viramune podávaný spolu s DMPA nezmenil jeho supresné účinky na ovuláciu. DMPA a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Etinylestradiol (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)	Perorálna hormonálna antikoncepcia sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemá používať ako

Noretisteron (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	výhradná metóda antikoncepcie (pozri časť 4.4). Vhodné dávky hormonálnej antikoncepcie (perorálnych alebo ďalších foriem aplikácie) iných ako DMPA v kombinácii s Viramunom neboli s ohľadom na bezpečnosť alebo účinnosť stanovené.
<b>ANALGETIKÁ/OPIOIDY</b>		
Metadón individuálne dávkovanie pacienta	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C <sub>min</sub> ND Metadón C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienti na metadóne, začínajúci terapiu s Viramunom, majú byť monitorovaní pre dôkaz vynechania a dávka metadónu má byť podľa toho upravená.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
Lubovník bodkovaný	Sérové hladiny nevirapínu môžu byť znížené súčasným použitím rastlinného prípravku s ľubovníkom bodkovaným ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Je to spôsobené indukciou metabolizmu lieky enzýmami a/alebo transportnými proteínmi ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný nemajú byť kombinované s Viramunom (pozri časť 4.3). Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, skontrolujte hladinu nevirapínu a ak je to možné hladiny vírusu a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa hladina nevirapínu môže zvýšiť. Dávku Viramune možno bude treba upraviť. Účinok indukcie môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po zastavení liečby ľubovníkom bodkovaným.

#### Ďalšie informácie:

Nevirapín-metabolity: Štúdie, v ktorých sa použili mikrozómy z ľudskej pečene ukazujú, že tvorba nevirapínových hydroxylátových metabolitov nebola ovplyvnená prítomnosťou dapsonu, rifabutinú, rifampicínu a trimetoprimu/sulfametoxazolu. Ketokonazol a erytromycín významne inhibujú tvorbu nevirapínových hydroxylátových metabolitov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku nemajú užívať perorálne kontraceptíva ako jedinou metódu kontroly počatia, keďže nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov (pozri časti 4.4 a 4.5).

## Gravidita

V súčasnosti dostupné údaje o gravidných ženách nenaznačujú malformačnú alebo fetálno/neonatálnu toxicitu. Doteraz nie sú dostupné žiadne ďalšie relevantné epidemiologické údaje. Nebola pozorovaná teratogenita v reprodukčných štúdiách na gravidných potkanoch a králikoch (pozri časť 5.3). Nie sú adekvátne a dobre kontrolované štúdie na gravidných ženách. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nevirapínu gravidným ženám (pozri časť 4.4). Keďže hepatotoxicita sa častejšie vyskytuje u žien s počtom CD4 buniek viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme (50 alebo viac kópií/ml), tieto okolnosti treba brať do úvahy pri rozhodnutí o terapii (pozri časť 4.4). Neexistuje dostatok dôkazov, aby sa potvrdilo, že absencia zvýšeného rizika toxicity pozorovaná u žien, ktoré boli už predtým liečené, a teda začali terapiu s nevirapínom v stave nedetekovateľnej vírusovej záťaže (menej než 50 kópi/ml HIV-1 v plazme) a počtom CD4 buniek vyšším ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, sa vzťahuje na gravidné ženy. Všetky randomizované štúdie zaoberajúce sa touto otázkou osobitne vylúčili gravidné ženy. Gravidné ženy boli tiež nedostatočne zastúpené v kohortných štúdiách ako aj v metaanalýzach.

## Dojčenie

Nevirapín ľahko prechádza placentou a bol zistený v materskom mlieku.

V záujme predídania rizika postnatálneho prenosu HIV sa odporúča, aby HIV infikované matky nedojčili svoje deti a takisto matky majú prerušiť dojčenie, ak užívajú nevirapín.

## Fertilita

V reprodukčných toxikologických štúdiách sa pozorovali poruchy fertility u potkanov.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistujú žiadne špecifické štúdie o schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V každom prípade majú byť pacienti poučení, že sa u nich počas liečby Viramunom môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako únava. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení motorových vozidiel a obsluhu strojov. Ak sa u pacientov vyskytne únava, majú sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou Viramunom pri všetkých klinických štúdiách boli ekzantém, alergické reakcie, hepatitída, abnormálne funkčné pečenné testy, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, horúčka, bolesť hlavy a myalgia.

Postmarketingové skúsenosti ukázali, že najzávažnejšími nežiaducimi účinkami sú Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, závažná hepatitída/zlyhanie pečene a reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia, spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia. Prvých 18 týždňov liečby je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie v súvislosti s užívaním Viramunu. Frekvencie boli odhadované na základe údajov získaných z klinických štúdií, ktoré sledovali nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou Viramunom.

Frekvencia je definovaná s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Časté                      granulocytopenia



Menej časté            anémia

#### *Poruchy imunitného systému*

Časté                    precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky)

Menej časté            anafylaktická reakcia

Zriedkavé              reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi

#### *Poruchy nervového systému*

Časté                    bolesť hlavy

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté                    nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hnačka

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Časté                    hepatitída (vrátane závažnej a život ohrozujúcej hepatotoxicity (1,9 %))

Menej časté            žltáčka

Zriedkavé              fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná)

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Veľmi časté            ekzantém (12,5 %)

Menej časté            Stevenson-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktorá môže byť smrteľná) (0,2 %), angioedém, žihľavka

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Menej časté            bolesť kĺbov, bolesť svalov

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté                    pyrexia, únava

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Časté                    abnormálne funkčné pečeňové testy (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, transaminázy, aspartátaminotransferázy, gammaglutamyltransferázy, pečeňových enzýmov; hypertransaminazémia)

Menej časté            zníženie hladín fosforu v krvi; zvýšenie krvného tlaku

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

V štúdií 1100.1090, z ktorej sa získala väčšina údajov o súvisiacich nežiaducich príhodách (n=28), bola incidencia príhod granulocytopenie vyššia u pacientov užívajúcich placebo (3,3 %) ako u pacientov užívajúcich nevirapín (2,5 %).

Anafylaktická reakcia sa zaznamenala počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale nebola zistená v randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách. Kategória frekvencie výskytu sa určila na základe štatistických výpočtov podľa celkového počtu pacientov užívajúcich nevirapín v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n=2 718).

Zníženie fosforu v krvi a zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo v klinických štúdiách pri súbežnom podávaní tenofoviru/emtricitabínu.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Následovné nežiaduce reakcie boli tiež hlásené keď sa nevirapín používal v kombinácii s inými antiretrovírusovými činidlami: pankreatitída, periférna nefropatia a trombocytopenia. Tieto nežiaduce reakcie sú často spojené s inými antiretrovírusovými činidlami, ich výskyt sa môže očakávať keď sa nevirapín používa s inými činidlami a je nepravdepodobné že tieto nežiaduce reakcie sú následkom liečby s nevirapínom. Syndrómy pečeno-obličkového zlyhania sú hlásené zriedkavo.

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Koža a podkožné tkanivá*

Veľmi častou klinickou toxicitou nevirapínu je ekzantém, tento Viramune typický ekzantém sa objavuje u 12,5 % pacientov v kombinovaných režimoch kontrolovaných štúdií.

Ekzantémy sú zvyčajne mierne až stredné, makulopapulárne erytematózne kožné erupcie, ktoré môžu, ale nemusia svrbieť, lokalizované na trupe, tvári a končatinách. Bola zaznamenaná precitlivenosť (anafylaktická reakcia, angioedém a urtikária). Ekzantémy sa objavia samostatne alebo v súvislosti s reakciou vyvolanou liekom, s eozinofíliou a systémovými príznakmi charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako sú horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopénia a renálna dysfunkcia.

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie sa objavili u pacientov liečených nevirapínom, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Boli zaznamenané fatálne prípady SJS, TEN a reakcie vyvolanej liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi. Väčšina ťažkých ekzantémov sa vyskytla počas prvých 6 týždňov liečby a niektoré vyžadovali hospitalizáciu, u jedného pacienta si vyžiadali chirurgický zásah (pozri časť 4.4).

#### *Pečeň a žľčové cesty*

Najčastejšie pozorované abnormality laboratórnych testov sú zvýšenia vo funkčných pečeňových testoch (LFT) zahŕňajúcich ALT, AST, GGT, celkový bilirubín a alkalickú fosfatázu. Najčastejšie sú asymptomatické zvýšenia hladín GGT. Boli zaznamenané prípady žltacky. Taktiež u pacientov liečených nevirapínom boli zaznamenané prípady hepatitídy (ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy).

Najlepšou predpoveďou závažnej pečeňovej príhody bola zvýšená východisková hodnota testov pečeňových funkcií. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladný monitoring (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Na základe skúseností z klinickej štúdie 361 pediatrických pacientov, z ktorých väčšina dostávala kombinovanú liečbu s ZDV alebo/a ddI, najčastejšie nežiaduce príhody súvisiace s nevirapínom boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých. Veľmi často bola u detí pozorovaná granulocytopénia. V otvorenej klinickej štúdií (ACTG 180) u 5/37 (13,5 %) pacientov sa vyskytla granulocytopénia vyhodnotená ako súvisiaca s liekom. V ACTG 245, dvojito slepej placebom kontrolovanej štúdií, frekvencia závažnej granulocytopénie súvisiacej s liekom bola 5/305 (1,6 %). V tejto populácii boli hlásené ojedinelé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo Stevensov-Johnsonov/toxický epidermálny prechodný nekrolytický syndróm.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní s nevirapínom. Boli zaznamenané prípady predávkovania Viramunom v dávkach od 800 do 6000 mg na deň do 15 dní. U pacientov sa objavili edém, uzlovitý erytém, únava, horúčka, bolesť hlavy, nespavosť, nauzea, pulmonárne infiltráty, ekzantém, závrat, vracanie, zvýšenie transamináz a zníženie hmotnosti. Všetky tieto účinky ustúpia prerušením podávania nevirapínu.

### Pediatrická populácia

Bol hlásený jeden prípad masívneho náhodného predávkovania u novorodenca. Požitá dávka bola 40-násobok odporúčanej dávky 2 mg/kg/deň. Zistila sa mierna izolovaná neutropénia a hyperlaktatémia, ktoré spontánne vymizli v priebehu jedného týždňa bez akýchkoľvek klinických komplikácií. Po roku bol vývoj dieťaťa stále normálny.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), ATC kód J05AG01.

### Mechanizmus účinku

Nevirapín je NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy) pre HIV-1. Nevirapín je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibičný účinok na HIV-2 reverznú transkriptázu alebo na eukaryotické DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alebo  $\delta$ .

### Antivírusová aktivita *in vitro*

Nevirapín mal strednú hodnotu EC<sub>50</sub> (50 % inhibičnej koncentrácie) 63 nM oproti skupine M HIV-1 izolátov zo štepov A, B, C, D, F, G a H, a cirkulujúcim rekombinantným formám (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG a CRF12\_BF replikujúcim sa v ľudských embryonálnych obličkových bunkách 293. V skupine 2 923 najmä klinických izolátov subtypu B HIV-1 bola stredná hodnota EC<sub>50</sub> 90 nM. Podobné EC<sub>50</sub> hodnoty sa získali pri meraní antivírusovej aktivity nevirapínu v periférnych mononukleárných krvných bunkách, v makrofágoch získaných z monocytov alebo lymfoblastoidných bunkových línii. Nevirapín nemal antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre oproti izolátom zo skupiny O HIV-1 alebo HIV-2.

Nevirapín v kombinácii s efavirenzom *in vitro* vykazoval silnú antagonistickú anti-HIV-1 aktivitu (pozri časť 4.5) a zosilnil antagonizmus s proteázovým inhibítormi ritonavírom alebo kombinovaným inhibítormi enfuvirtidom. Nevirapín vykazoval zosilnenú synergickú anti-HIV-1 aktivitu v kombinácii s proteázovými inhibítormi amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sachinavirom, tipranavirom a NRTIs abakavirom, didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom a zidovudínom. Anti-HIV-1 aktivita nevirapínu sa *in vitro* antagonizovala anti-HBV liekom adefovir a anti-HCV liekom ribavirín.

### Rezistencia

V bunkovej kultúre sa objavili HIV-1 izoláty so zníženou vnímavosťou (100- až 250-násobne) na nevirapín. Genotypové analýzy ukázali mutácie u HIV-1 RT na génoch Y181C a/alebo V106A v závislosti od vírusového kmeňa a použitých bunkových línii. Čas vývoja rezistencie na nevirapín v bunkovej kultúre nebol zmenený, keď výber zahŕňal nevirapín v kombinácii s mnohými inými NNRTI.

Genotypové analýzy izolátov u pacientov predtým neliečených antiretrovirotikami a s virologickým zlyhaním (n = 71), užívajúcich nevirapín 1xdenne (n = 25) alebo 2xdenne (n = 46) v kombinácii s lamivudínom a stavudínom počas 48 týždňoch ukázali, že izoláty z 8/25 a 23/46 pacientov, obsahujú 1 alebo viac z nasledujúcich NNRTI substitúcií spojených s rezistenciou, v poradí: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

### Skrížená rezistencia

*In vitro* sa pozoroval rýchly výskyt reťazcov HIV, ktoré sú skrížene rezistentné na NNRTI. Skrížená rezistencia na efavirenz sa predpokladá po virologickom zlyhaní nevirapínu.

Podľa výsledkov testovania rezistencie sa následne môže použiť liečebný režim s etravirinom.

Skrížená rezistencia medzi nevirapínom a buď inhibítormi HIV proteáz, inhibítormi HIV integrázy alebo HIV vstupnými inhibítormi je nepravdepodobná, pretože cieľové enzýmy sú rozdielne. Podobne možnosť skríženej rezistencie medzi nevirapínom a NRTI je nízka, pretože molekuly majú rozličné väzobné miesta na reverznej transkriptáze.

### Klinické výsledky

Viramune bol hodnotený u predtým neliečených a liečených pacientov

### Štúdie pacientov predtým neliečených

#### *Štúdia 2NN*

Dvojitá nenukleozidová štúdia 2NN bola randomizovaná, otvorená, multicentrická, prospektívna štúdia, ktorá porovnávala liečbu s NNRTI nevirapínom, efavirenzom a podávaním oboch liekov spolu.

1216 pacientom, predtým neliečených antiretrovírusovou terapiou a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kópií/ml, sa podával Viramune 400 mg 1xdenne, Viramune 200 mg 2xdenne, efavirenz 600 mg 1xdenne, alebo Viramune (400 mg) a efavirenz (800 mg) 1xdenne spolu so stavudínom a lamivudínom počas 48 týždňov.

Primárny cieľ, zlyhanie terapie, bol definovaný ako odchýlka menej ako 1 log<sub>10</sub> plazmatickej HIV-1 RNA počas prvých 12 týždňov, alebo 2 po sebe nasledujúce merania s viac ako 50 kópiami/ml od 24. týždňa, alebo progresia ochorenia.

Priemerný vek pacientov bol 34 rokov a 64 % pacientov boli muži, priemerný počet CD4 buniek bol 170 a 190 buniek v 1 mm<sup>3</sup> v skupine liečenej Viramunom 2xdenne a v skupine s efavirenzom. Medzi týmito 2 liečenými skupinami neboli významné demografické ani základné charakteristické rozdiely.

Porovnanie vopred stanovenej primárnej účinnosti medzi liečbou Viramunom dvakrát denne a skupinou pacientov liečených efavirenzom.

Skupiny s nevirapínom dvakrát denne a efavirenzom neboli významne rozdielne (p = 0,091) v zmysle účinnosti, ktorá je meraná ako zlyhanie liečby alebo akejkolvek zložky zlyhania liečby vrátane virologického zlyhania.

Súčasné podávanie nevirapínu (400 mg) a efavirenu (800 mg) bolo spojené s najvyšším výskytom klinických nežiaducich účinkov a s najvyšším počtom zlyhaní liečby (53,1 %). Nakoľko kombinovaná terapia nevirapínom s efavirenzom nemala lepšiu účinnosť a spôsobovala viac nežiaducich účinkov ako každý liek zvlášť, táto kombinácia sa neodporúča.

U 20 % pacientov liečených nevirapínom 2xdenne a 18 % pacientov s efavirenzom sa vyskytol jeden zo stupňov 3. alebo 4. klinického nežiaduceho účinku. U 10 (2,6 %) pacientov v skupine nevirapínu 2xdenne a u 2 (0,5 %) pacientov v efavirenzovej skupine sa vyskytla hepatitída hlásená ako klinicky nežiaduca udalosť. Percento pacientov s najmenej jedným zo stupňov 3. alebo 4. toxického poškodenia pečene bolo v skupine nevirapínu 2xdenne 8,3 % a v efavirenzovej 4,5 %. Z pacientov s 3. alebo 4. stupňom toxického poškodenia pečene, pomer koinfekcie s hepatitídou B alebo vírusovou hepatitídou C bol 6,7 % a 20,0 % v skupine nevirapínu 5,6 a 11,1 % v efavirenzovej skupine.

## *2NN trojročná pokračujúca štúdia*

Retrospektívna, multicentrická štúdia porovnávajúca 3-ročnú antivírusovú účinnosť Vírarnu a efavirenu v kombinácii so stavudínom a lamivudínom u 2NN pacientov od 49. do 144. týždňa. Pacientom, ktorí sa zúčastnili 2NN štúdie a pokračovali až do jej konca do 48. týždňa na klinike, bola ponúknutá účasť v tejto štúdii. Primárny cieľ sledovania (percento pacientov so zlyhaním liečby) a sekundárny cieľ štúdie takisto ako terapia chrčtice boli podobné ako v originálnej 2NN štúdii. V tejto štúdii bola dokázaná trvalá odpoveď na Vírarnu najmenej počas 3 rokov a zhoda v 10 % rozsahu bola medzi Vírarnom 200 mg 2xdenne a efavirenzom so zreteľom na zlyhanie liečby. Obidva, primárny ( $p = 0,92$ ) aj sekundárny cieľ nepotvrdili štatisticky signifikantný rozdiel medzi efavirenzom a Vírarnom 200 mg 2xdenne.

### Štúdie s liečenými pacientmi

#### *NEFA štúdia*

NEFA štúdia je kontrolovaná, prospektívna, randomizovaná štúdia, ktorá hodnotila výber liečby u pacientov s nezistiteľnou náložou, ktorých liečba bola zmenená zo základného režimu inhibítora proteázy (PI) na Vírarnu, efavirenz alebo abakavir.

V štúdii bolo randomizovane zaradených 460 dospelých pacientov, ktorí užívali 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a najmenej jeden PI a ktorých plazmatické hladiny HIV-1 RNA boli menej ako 200 kópií/ml počas najmenej posledných 6 mesiacov a pred zmenou liečby z PI na Vírarnu (155 pacientov), efavirenz (156), alebo abakavir (149).

Primárnym cieľom štúdie bolo zaznamenanie parametrov ako smrť, progresia ochorenia do syndrómu získanej imunodeficiencie, alebo zvýšenie hladín HIV-1 RNA na 200 alebo viac kópií v 1 mililitri. Po 12 mesiacoch, bol Kaplanov-Meierov odhad pravdepodobnosti dosiahnutia cieľa v skupine s Vírarnom na 10 %, v efavirenzovej skupine na 6 % a na 13 % v abakavirovej skupine ( $P = 0.10$ ) podľa ITT analýzy (intension-to-treat analysis).

Celková incidencia nežiaducich účinkov bola signifikantne nižšia (61 pacientov, teda 41 %) v abakavirovej skupine než v nevirapínovej skupine (83 pacientov, teda 54 %) alebo v efavirenzovej skupine (89 pacientov, teda 57 %). Signifikantne menej pacientov v abakavirovej skupine (9 pacientov, teda 6 %) prerušilo užívanie lieku pre nežiaduce účinky ako v nevirapínovej skupine (26 pacientov, teda 17 %) alebo v efavirenzovej (27 pacientov, teda 17 %).

### Perinatálny prenos

Vykonal sa početné štúdie skúmajúce použitie Vírarnu z hľadiska perinatálneho prenosu, v najväčšej miere predovšetkým HIVNET 012. Táto štúdia potvrdila významný pokles prenosu použitím jednorazovej dávky nevirapínu (13,1 % ( $n = 310$ ) v skupine s Vírarnom voči 25,1 % ( $n = 308$ ) v skupine s extrémne krátkym podaním zidovudínom ( $p = 0,00063$ )). Monoterapia Vírarnom sa spájala v vývojom rezistencie na NNRTI. Jednorazová dávka nevirapínu u matiek alebo novorodencov môže viesť k zníženiu účinnosti ak sa u týchto pacientov v režime liečby HIV použije nevirapín nasadený následne v priebehu 6 mesiacov alebo skôr. Kombinácia iných antiretrovirotik s jednorazovou dávkou nevirapínu zmiernuje vznik rezistencie na nevirapín. Kde sú dostupné iné antiretrovirotiká, režim jednorazovej dávky Vírarnu sa má kombinovať s ďalšími účinnými antiretrovirotikami (v súlade s odporúčaniami medzinárodne prijatých postupov).

Klinická závažnosť týchto údajov u európskej populácie nebola stanovená. Ďalej v prípadoch použitia Vírarnu ako jednorazovej dávky na prevenciu vertikálnej transmisie HIV-1 infekcie, riziko hepatotoxicity u matky a dieťaťa nemôže byť vylúčené.

### Pediatrická populácia

Výsledky 48-týždňovej analýzy štúdie BI 1100.1368 z Južnej Afriky potvrdili, že dávky nevirapínu v skupinách s dávkou 4/7 mg/kg a 150 mg/m<sup>2</sup> boli dobre tolerované a účinné v liečbe detí a dospievajúcich, ktorí predtým nepodstúpili antiretrovirusovú liečbu. V priebehu 48. týždňa sa u oboch dávkovacích skupín zaznamenalo výrazné zlepšenie v percentuálnom hodnotení buniek

CD4+. Okrem toho boli oba dávkovacie režimy účinné v znižovaní vírusovej záťaže. V tejto 48-týždňovej štúdií sa v oboch dávkovacích skupinách nezaznamenali žiadne neočakávané zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viramune tablety a perorálna suspenzia vykazujú pri dávke do 200 mg porovnateľnú biodostupnosť a sú zameniteľné.

**Absorpcia:** Nevirapín sa hneď absorbuje (> 90 %) po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov a u dospelých infikovaných HIV-1. Absolútna biodostupnosť u 12 zdravých dospelých po podaní jednorazovej dávky bola  $93 \pm 9$  % (stredné SD) pri 50 mg tablete a  $91 \pm 8$  % pri roztoku podanom perorálne. Maximálne plazmatické koncentrácie nevirapínu  $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $7,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) sa dosiahli 4 hodiny po podaní jednorazovej 200 mg dávky. Po viacnásobných dávkach od 200 do 400 mg denne sa nevirapínové maximálne koncentrácie lineárne zvyšovali. V literatúre zaznamenané údaje od 20 HIV-infikovaných pacientov naznačujú  $C_{\text{max}}$  v rovnovážnom stave  $5,74$   $\mu\text{g/ml}$  ( $5,00$ - $7,44$ ) a  $C_{\text{min}}$   $3,73$   $\mu\text{g/ml}$  ( $3,20$ - $5,08$ ) s AUC  $109,0$  h $\cdot$  $\mu\text{g/ml}$  ( $96,0$ - $143,5$ ) u pacientov užívajúcich 200 mg nevirapínu dvakrát denne. Ďalšie publikované údaje tieto závery podporujú. Dlhodobá účinnosť sa zdá byť najviac pravdepodobná u pacientov, ktorých najnižšia hladina nevirapínu prekročí  $3,5$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Distribúcia:** Nevirapín je lipofilný a pri fyziologickom pH je v podstate neionizovaný. Po vnútrožilovom podaní zdravým dospelým bol distribučný objem nevirapínu ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, z čoho vyplýva, že nevirapín sa u ľudí široko distribuuje. Nevirapín rýchlo prechádza placentou a prechádza do materského mlieka. Nevirapín sa asi zo 60 % viaže na plazmatické bielkoviny v plazmatickom koncentračnom rozsahu 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Koncentrácie nevirapínu v ľudskej cerebrospinálnej tekutine ( $n = 6$ ) boli 45% ( $\pm 5$  %) koncentrácií v plazme; tento pomer je približne rovnaký k časti, ktorá sa neviaže na plazmatickú bielkovinu.

**Biotransformácia a eliminácia:** Štúdie *in vivo* u ľudí a štúdie *in vitro* s ľudskými pečenevými mikrozómami ukázali, že nevirapín sa extenzívne biotransformuje cez cytochrómový P450 (oxidačný) metabolizmus na niekoľko hydroxylátových metabolitov. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečenevými mikrozómami preukázali, že oxidačný metabolizmus nevirapínu sa primárne prenáša cytochrómovým P450 izozómom zo skupiny CYP3A, hoci ďalšie izozómy môžu mať druhotnú úlohu. Vo veľkej štúdií zameranej na pomer rovnováhy a vylučovania u ôsmich zdravých dobrovoľníkov mužov, ktorí dostávali na udržanie rovnovážneho stavu nevirapín 200 mg dvakrát denne po jednorazovej 50 mg dávke  $^{14}\text{C}$ -nevirapínu, bolo zistené približne  $91,4 \pm 10,5$  % rádioaktívnej dávky, v moči ( $81,3 \pm 11,1$  %) čo reprezentuje primárnu cestu vylučovania v porovnaní so stolicou ( $10,1 \pm 1,5$  %). Viac než 80 % rádioaktivity v moči tvoril glukuronid konjugovaný s hydroxylátovými metabolitmi. Takže cytochrómový P450 metabolizmus, konjugácia glukuronidu a vylučovanie glukuronizovaných metabolitov močom predstavujú základnú cestu biotransformácie a vylučovania nevirapínu u ľudí. Len malú časť (<5 %) rádioaktivity v moči (predstavujúcu < 3% celkovej dávky) tvorila pôvodná zlúčenina; takže renálna exkrécia hrá menšiu úlohu pri vylučovaní pôvodnej zlúčeniny.

Ukázalo sa, že nevirapín je induktor metabolických enzýmov ako je hepatický cytochróm P450. Farmakokinetika autoindukcie je charakterizovaná približne 1,5-až 2-násobným zvýšením dokázaného perorálneho klirensu nevirapínu, s pokračujúcou liečbou od jednorazovej dávky do 2-4 týždňov pri denných dávkach 200-400 mg. Autoindukcia má tiež za následok zodpovedajúci pokles v terminálnej fáze polčasu nevirapínu v plazme od približne 45 hodín (jednorazová dávka) do približne 25-30 hodín po viacnásobných dávkach 200-400 mg/deň.

**Porucha funkcie obličiek:** Farmakokinetika jednorazovej dávky nevirapínu bola porovnávaná u 23 pacientov s buď miernou ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), stredne ťažkou ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) alebo ťažkou renálnou dysfunkciou ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), renálnym poškodením a konečnou fázou renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúci dialýzu a u 8 pacientov s normálnou renálnou funkciou ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Výsledkom renálneho poškodenia (mierne, stredne ťažké, ťažké) bola nevýznamná zmena vo farmakokinetike nevirapínu. Avšak pacienti s ESRD vyžadujúci dialýzu preukázali 43,5 % redukciu v AUC nevirapínu po 1-týždňovej dobe pôsobenia. V plazme bola tiež akumulácia nevirapínových

hydroxy-metabolitov. Výsledky naznačujú, že doplnková terapia nevirapínu s ďalšou 200 mg dávkou Viramunu po každej dialýze by pomohla kompenzovať účinky dialýzy na klírens nevirapínu. Ináč pacienti s  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania nevirapínu.

*Porucha funkcie pečene:* Bola uskutočnená štúdia rovnovážneho stavu porovnávajúca 46 pacientov s miernou (n = 17; Ishak Score 1-2) stredne ťažkou (n = 20; Ishak Score 3-4) alebo závažnou (n = 9; Ishak Score 5-6, Child Pugh A v 8 pts., pre 1 Child-Pugh score nie je použiteľné) fibrózou pečene ako mierou poškodenia pečene.

Sledovaní pacienti dostávali antiretrovírusovú liečbu obsahujúcu Viramune 200 mg dvakrát denne aspoň 6 týždňov pred farmakokinetickým vzorkovaním, s priemerným trvaním liečby 3,4 rokov. V tejto štúdií sa farmakokinetická dispozícia opakovanej dávky nevirapínu a piatich oxidačných metabolitov nemenila.

Avšak približne 15 % týchto pacientov s fibrózou pečene malo najnižšie koncentrácie nevirapínu nad 9 000 ng/ml (2 krát viac ako bežná najnižšia stredná hodnota). Pacienti s poškodením pečene majú byť pozorne sledovaní, aby sa dokázala toxicita indukovaná liekom.

Vo farmakokinetickej štúdií HIV-negatívnych pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4) pri jednorazovej dávke 200 mg nevirapínu bol pozorovaný značný nárast AUC nevirapínu u jedného Child-Pugh B pacienta s ascítom čo naznačuje, že u pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a ascítom môže byť riziko nahromadenia nevirapínu v systémovom obeh. Nakoľko nevirapín indukuje svoj vlastný metabolizmus pri opakovanom dávkovaní, táto štúdia jednorazovej dávky nemusí odrážať dopad poškodenia pečene na farmakokinetiku opakovanej dávky (pozri časť 4.4).

#### *Pohlavie a starší pacienti*

Do medzinárodnej 2NN štúdie bola zahrnutá populačná farmakokinetická podštúdia s 1 077 pacientmi, vrátane 391 žien. Pacienti ženského pohlavia preukázali o 13,8 % nižší klírens nevirapínu než pacienti mužského pohlavia. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky relevantný. Nakoľko ani telesná hmotnosť ani Body Mass Index (BMI) nemali vplyv na klírens nevirapínu, vplyv pohlavia sa nedá vysvetľovať telesnou veľkosťou. Farmakokinetika nevirapínu u dospelých infikovaných HIV-1 sa nemení podľa veku (19-68 rokov) alebo rasy (černochoď, hispánec alebo beloch). U pacientov nad 65 rokov sa nevirapín špeciálne neskúmal.

#### *Pediatrická populácia*

Údaje týkajúce sa farmakokinetiky nevirapínu sú získané z dvoch významných zdrojov: 48 týždňovej pediatrickej štúdie v Južnej Afrike (BI 1100.1368) zahŕňajúcej 123 HIV-1 pozitívnych, antiretrovírusovo neliečených pacientov od 3 mesiacov do 16 rokov; a konsolidovanej analýzy piatich protokolov Pediatrických AIDS klinicko-štúdiijných skupín (PACTG) zahŕňajúcich 495 pacientov od 14 dní do 19 rokov.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientov (vekový rozsah 0,77-13,7 rokov) v skupine, ktorá dostávala vzorky ukazujú, že klírens nevirapínu zvyšujúci sa so stúpajúcim vekom je istým spôsobom v súlade so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Pri dávkovaní nevirapínu 150 mg/m<sup>2</sup> BID (po dvoch úvodných týždňoch užívania 150 mg/m<sup>2</sup> QD) bol geometrický priemer alebo priemer „trough“ koncentrácií nevirapínu medzi 4-6 µg/ml (tak ako bol cieľ z údajov dospelých). Okrem toho, sledované „trough“ hodnoty koncentrácií nevirapínu boli porovnateľné medzi týmito dvoma metódami.

Konsolidované analýzy protokolov 245, 356, 366, 377 a 403 Pediatrických AIDS klinicko-štúdiijných skupín (PACTG) umožnili zhodnotenie pediatrických pacientov mladších ako 3 mesiace (n = 17) zahrnutých v týchto PACTG štúdiách. Sledované plazmatické koncentrácie nevirapínu boli v rámci rozsahu koncentrácií sledovaných u dospelých a zvyšku pediatrickej populácie, ale boli viac variabilné medzi pacientmi, najmä v druhom mesiaci veku.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na kancerogenitu nevirapín indukoval hepatické nádory u potkanov a myši. Tieto výsledky pravdepodobne najviac súvisia s nevirapínom pretože je silný induktor pečeneých enzýmov a nie s genotoxickým typom akcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Mikrokryštalická celulóza  
Laktóza (ako monohydrát)  
Povidon K25  
Sodná soľ karboxymetylškrobu  
Koloidný oxid kremičitý  
Magnéziumstearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Štartovacie balenie

Polyvinylchlorid (PVC)/blistrové pásy s pretlačovacou hliníkovou fóliou (blistrové karty so 7 tabletami). Škatuľa obsahuje 2 blistrové karty (14 tablet).

#### Udržiavacie balenie

Polyvinylchlorid (PVC)/blistrové jednotky s pretlačovacou hliníkovou fóliou (pretlačovacie balenie obsahuje 10 tablet). Škatuľa obsahuje 6 alebo 12 pretlačovacích balení (60 alebo 120 tablet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko



## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. februára 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Viramune 50 mg/5 ml perorálna suspenzia

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg nevirapínu (ako hemihydrátu).

Každá liekovka obsahuje 2,4 g nevirapínu (ako hemihydrát) v 240 ml perorálnej suspenzie Viramune.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 150 mg sacharózy, 162 mg sorbitolu, 1,8 mg metylparabénu a 0,24 mg propylparabénu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela až sivobiela homogénna suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Viramune je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí každého veku infikovaných HIV-1 (pozri časť 4.2).

Najviac skúseností s Viramunom je v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI). Výber dodatočnej terapie po Viramune má vychádzať z klinickej skúsenosti a skúšok rezistencie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Viramune majú podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

#### Dávkovanie

##### *Pacienti 16 roční a starší*

Odporúčaná dávka pre Viramune je 20 ml (200 mg) perorálnej suspenzie raz denne počas prvých 14 dní (toto úvodné obdobie sa musí dodržať, pretože sa zistilo, že znižuje frekvenciu výskytu ekzantému), nasleduje 20 ml (200 mg) perorálnej suspenzie dvakrát denne v kombinácii s aspoň dvoma prídavnými antiretrovírusovými látkami.

Viramune je tiež dostupný ako 200 mg tablety pre pacientov vo veku 16 rokov a starších, predovšetkým pre adolescentov, vážiach 50 kg a viac alebo ktorých BSA je väčšia ako 1,25 m<sup>2</sup>.

Ak sa do 8 hodín zistí, že dávka, ktorá sa mala užiť, sa vynechala, pacient má užiť vynechanú dávku čo najskôr. Ak sa dávka vynechá a už ubehlo viac ako 8 hodín, pacient má užiť až nasledujúcu dávku v riadnom čase.

### Stanovisko k manažmentu dávkovania

U pacientov u ktorých sa počas 14-dňového úvodného obdobia pri užívaní 200 mg denne (4 mg/kg/deň alebo 150 mg/m<sup>2</sup>/deň u detí a dospelých), prejaví ekzantém sa nemá dávka Viamunu zvyšovať kým ekzantém nebude vyliečený. Izolovaný ekzantém sa má dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4). Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie.

Pacienti, ktorí prerušili dávkovanie nevirapínu na viac ako 7 dní, majú znovu začať s odporúčaným dávkovacím režimom s dvojtýždňovým úvodným obdobím.

Sú tu toxicity, ktoré vyžadujú prerušenie liečby Viamunom (pozri časť 4.4).

### Starší pacienti

Nevirapín nebol špeciálne skúmaný u pacientov nad 65 rokov.

### Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí vyžadujú dialýzu, sa odporúča ďalších 200 mg dávky nevirapínu nasledujúcich po každej dialyzačnej liečbe. Pacienti s CLcr  $\geq$  20 ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania, pozri časť 4.4 a 5.2.

### Porucha funkcie pečene

Nevirapín sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populácia

Celková denná dávka akéhokoľvek pacienta nemá prekročiť 400 mg. U detí a dospelých sa Viamune môže dávkovať buď podľa plochy povrchu tela (BSA) alebo podľa telesnej hmotnosti, nasledovne:

Podľa BSA s použitím Mostellerovho vzorca je odporúčaná perorálna dávka pre deti a dospelých všetkých vekových skupín 150 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch týždňov, následne 150 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne.

Výpočet objemu perorálnej suspenzie Viamune (50 mg/5 ml) potrebnej pre dávkovanie u detí a dospelých na základe povrchu tela podľa odporúčanej dávky 150 mg/m<sup>2</sup>.

Rozsah BSA (m <sup>2</sup> )	Objem (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

Mostellerov vzorec: 
$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška}(cm) \times \text{hmotnosť}(kg)}{3600}}$$

Odporúčaná perorálna dávka pre deti a dospelých do 8 rokov podľa hmotnosti je 4 mg/kg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, následne 7 mg/kg dvakrát denne. Odporúčaná dávka pre 8-ročných a starších pacientov je 4 mg/kg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, následne 4 mg/kg dvakrát denne.

Výpočet objemu perorálnej suspenzie Viamune (50 mg/5 ml) potrebnej pre dávkovanie u detí a dospelých po dvojtýždňovom úvodnom období.

Rozsah hmotnosti (kg) pre pacientov < 8 rokov na základe telesnej hmotnosti, ktorí užívajú 7 mg/kg.	Rozsah hmotnosti (kg) pre pacientov ≥ 8 rokov na základe telesnej hmotnosti, ktorí užívajú 4 mg/kg.	Objem (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

U všetkých pacientov do 16 rokov užívajúcich perorálnu suspenziu Viramune sa má pravidelne kontrolovať hmotnosť alebo BSA, aby sa zistilo, či nie je potrebné dávkovanie upraviť.

#### Spôsob podávania

Je dôležité užiť celú odmeranú dávku perorálnej suspenzie Viramune. K tomu slúži priložená dispenzačná striekačka. Pri použití náhradnej odmerky (napr. dispenzačná odmerka alebo lyžička pri vyšších dávkach) je dôležité odmerku vypláchnuť, aby sa zaistilo kompletne odstránenie zvyškov perorálnej suspenzie. Viramune sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Opakované podávanie pacientom, ktorí vyžadujú permanentné prerušenie kvôli závažnému ekzantému, ekzantému sprevádzanému konštitucionálnymi symptómami, reakciám z precitlivenosti alebo klinickej hepatitíde kvôli nevirapínu.

Pacienti s ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh C) alebo keď je pred liečbou AST alebo ALT > 5 pokiaľ nie je základ AST/ALT stabilizovaný na < 5 ULN.

Opakované podávanie pacientom, ktorí mali toho času AST alebo ALT > 5 ULN počas terapie s VIRAMUNOM a mali opakované abnormality pečeneových funkcií po opakovanom podaní VIRAMUNU (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s rastlinnými produktami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinického účinku nevirapínu (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Viramune má užívať len s najmenej dvoma ďalšími antiretrovírusovými činidlami (pozri časť 5.1).

Viramune sa nesmie užívať ako jediné účinné antivirotikum, keďže monoterapia akýmkoľvek antivirotikom preukázateľne vyústila do vírusovej rezistenci

**Prvých 18 týždňov liečby s nevirapínom je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie pacientov na objavenie potenciálneho výskytu ťažkých život ohrozujúcich kožných reakcií (vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)) a závažnej hepatitídy/zlyhania pečene. Počas prvých 6 týždňov terapie sa vyskytuje najvyššie riziko pečenej a kožnej reakcií. Avšak, riziko akýchkoľvek pečenej nežiaducich účinkov pokračuje aj po tomto období a sledovanie musí pokračovať v častých intervaloch. Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 buniek ( $> 250$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých žien a  $> 400$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých mužov) na začiatku terapie s nevirapínom, sú spojené so zvýšeným rizikom pečenej nežiaducich reakcií, ak je u pacienta detekovateľná plazmatická HIV-1 RNA – t.j. pri koncentrácii  $\geq 50$  kópii/ml – na začiatku liečby s nevirapínom. Pokiaľ prínos neprevyšuje riziko, liečba s nevirapínom sa nemá iniciovať u dospelých žien s počtom CD4 buniek vyšším ako  $250$  buniek/ $\text{mm}^3$  alebo u dospelých mužov s počtom CD4 buniek vyšším ako  $400$  buniek/ $\text{mm}^3$ , ktorí majú detekovateľnú plazmatickú HIV-1 RNA, keďže sa v kontrolovaných a nekontrolovaných štúdiách, najmä u pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou  $50$  kópii/ml alebo vyššou, pozorovala závažná a život ohrozujúca hepatotoxicita.**

**V niektorých prípadoch sa pečenej poškodenie vyvíja aj napriek prerušeniu liečby. Pacienti s rozvíjajúcimi sa znakmi a príznakmi hepatitídy, závažnej kožnej reakcie alebo reakcií z precitlivenosti musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Pokiaľ pretrvávajú závažné pečenej a kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti, nevirapín sa nesmie znova nasadiť (pozri časť 4.3).**

**Dávka musí byť prísne dodržiavaná, najmä 14-dňové úvodné obdobie (pozri časť 4.2).**

#### Kožné reakcie

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie vrátane fatálnych prípadov sa vyskytli u pacientov liečených s nevirapínom hlavne počas prvých 6 týždňov terapie. Toto zahŕňa prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a hypersenzitívnych reakcií charakterizovaných ekzantémom, konštitucionálnych zistení a viscerálnych ťažkostí. Pacienti majú byť počas prvých 18 týždňov liečby intenzívne sledovaní. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní, ak sa objaví lokalizovaný ekzantém. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažký (závažný) ekzantém alebo ekzantém sprevádzaný konštitucionálnymi symptómami (ako horúčka, pluzgiere orálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov alebo kĺbov či celková nevoľnosť) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví hypersenzitívna reakcia (charakterizovaná ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia), pozri časť 4.4.

Podávanie nevirapínu nad odporúčané dávky môže zvýšiť výskyt a závažnosť kožných reakcií ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečenej reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Súbežné podávanie prednisonu ( $40$  mg/deň počas prvých 14 dní podávania Viramunu) neukázalo zníženie výskytu ekzantému spojeného s nevirapínom a môže byť spojené so zvýšeným výskytom a závažnosťou ekzantému počas prvých 6 týždňov terapie s nevirapínom.

Boli identifikované niektoré rizikové faktory rozvoja závažných kožných reakcií, tieto zahŕňajú zlyhanie v začiatočnom dávkovaní  $200$  mg/deň počas úvodného obdobia ( $4$  mg/kg alebo  $150$  mg/ $\text{m}^2$  u pediatrických pacientov) a dlhé oneskorenie medzi začiatočnými symptómami a konzultáciou lekára. U žien v porovnaní s mužmi sa ukazuje zvýšené riziko vzniku ekzantému a treba zvážiť či podávať nevirapín alebo zvoliť terapiu ktorá nevirapín neobsahuje.

Pacientov je potrebné poučiť, že hlavným prejavom toxicity nevirapínu je ekzantém. Na každý ekzantém majú okamžite upozorniť lekára a vyhnúť sa tak oneskoreniu medzi začiatočnými

symptómami a lekárskou prehliadkou. Väčšina ekzantémov spojených s nevirapínom sa objavuje počas prvých 6 týždňov od začiatku terapie. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať na výskyt ekzantému v tomto období. Majú byť inštruovaní, ak sa objaví ekzantém počas dvoj-týždňového úvodného obdobia, že dávky sa nebudú zvyšovať, kým ekzantém neustúpi. Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie. Veľkú pozornosť je potrebné venovať monitoringu pediatrických pacientov, predovšetkým počas prvých 18 týždňov liečby, pretože u týchto pacientov je menšia pravdepodobnosť povšimnutia alebo nahlásenia kožných reakcií.

U pacientov, u ktorých sa objavia závažné ekzantémy alebo ekzantémy sprevádzané konštitucionálnymi symptómami ako je horúčka, pľuzgiere, perorálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov a kĺbov, či celkový nepokoj sa má užívanie lieku prerušiť a okamžite vyhľadať lekárska pomoc. U týchto pacientov nesmie byť opäť liečba s nevirapínom začatá.

Ak je u pacientov podozrenie na ekzantém spojený s podávaním nevirapínu, musia sa urobiť testy pečňových funkcií. U pacientov so stredne závažnými až závažnými hodnotami (AST alebo ALT > 5 ULN) musí byť podávanie nevirapínu trvale prerušené.

Ak sa objavia alergické reakcie charakterizované ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia, podávanie nevirapínu sa má permanentne zastaviť a podávanie sa nemá obnoviť (pozri časť 4.3).

#### Pečeňové reakcie

U pacientov liečených s nevirapínom sa vyskytla ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy. Počas prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje podrobné monitorovanie. Riziko pečňových reakcií je najvyššie počas prvých 6 týždňov terapie. Ženy a pacienti so zvýšeným počtom CD4+ buniek majú zvýšené riziko pečňových nežiaducich účinkov. Toto riziko pretrváva aj po tomto období, takže je potrebné v priebehu liečby kontinuálne monitorovanie v pravidelných intervaloch.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečňové reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Zvýšené hodnoty AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN a/alebo súčasná infekcia hepatitídy B a/alebo C po začiatku terapie, sú vo všeobecnosti spojené so zvýšeným rizikom pečňových nežiaducich účinkov v priebehu antiretrovirusovej terapie, vrátane režimu obsahujúceho nevirapín.

Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 na začiatku terapie s nevirapínom u pacientov predtým neliečených sa spájajú so zvýšeným rizikom pečňových nežiaducich reakcií. V porovnaní s mužmi majú ženy trikrát vyššie riziko symptomatických pečňových nežiaducich účinkov často spojených s vyrážkou (5,8 % oproti 2,2 %) a predtým neliečení pacienti oboch pohlaví s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme s vyšším počtom CD4 na začiatku terapie s nevirapínom, majú vyššie riziko symptomatických pečňových nežiaducich účinkov spojených s nevirapínom. V retrospektívnom hodnotení najmä pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou 50 alebo viac kópií/ml mali ženy s počtom CD4 >250 buniek/mm<sup>3</sup> 12 krát vyššie riziko symptomatických pečňových nežiaducich reakcií v porovnaní so ženami s počtom CD4 < 250 buniek/mm<sup>3</sup> (11,0 % oproti 0,9 %). Zvýšené riziko sa pozorovalo u mužov s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme a s počtom CD4 >400 buniek/mm<sup>3</sup> (6,3 % oproti 1,2 % pre mužov s počtom CD4 < 400 buniek/mm<sup>3</sup>). Toto zvýšené riziko toxicity na základe hranice počtu CD4 sa nezistilo u pacientov s nedetekovateľnou (t.j. < 50 kópií/ml) plazmatickou vírusovou záťažou.

Pacienti majú byť informovaní, že pečňové reakcie sú hlavným prejavom toxicity nevirapínu vyžadujúcim dôkladné monitorovanie počas prvých 18 týždňov. Taktiež musia byť informovaní o tom, že pri výskyte symptómov pripomínajúcich hepatitídu musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ktorá má zahrňovať testy pečňových funkcií.

## Sledovanie pečene

Laboratórne vyšetrenia vrátane funkčných parametrov pečene sa majú uskutočniť pred zahájením liečby s nevirapínom a v primeraných intervaloch v priebehu liečby.

Pri nevirapíne boli hlásené abnormality pečeňových funkcií, niektoré v prvých týždňoch liečby.

Asymptomatické zvýšenia pečeňových enzýmov sú často opisované a nie sú bezpodmienečne kontraindikáciou pre podanie nevirapínu. Asymptomatické zvýšenia GGT nie sú kontraindikáciou pokračovania liečby.

Monitorovanie pečeňových testov sa má robiť každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby, v 3. mesiaci a potom pravidelne. Monitoring pečeňových testov sa má vykonať, keď má pacient znaky a príznaky pripomínajúce hepatitídu a/alebo hypersenzitivitu.

Ak je AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN pred alebo v priebehu liečby, pečeňové testy majú byť monitorované častejšie počas pravidelných klinických návštev. Nevirapín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT  $> 5$  ULN pokiaľ nie je základ AST/ALT stabilizovaný na  $< 5$  ULN (pozri časť 4.3).

Lekári a pacienti majú byť ostražití pri prodromálnych znakoch alebo prejavoch hepatitídy ako sú anorexia, nauzea, žltacka, bilirubinúria, acholická stolica, hepatomegália alebo bolesťivosť pečene. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa tieto príznaky objavia.

**Ak sa AST alebo ALT v priebehu liečby zvýši nad 5 ULN, podávanie nevirapínu musí byť ihneď ukončené. Ak sa AST a ALT vrátia na základnú úroveň a ak pacient nemá klinické príznaky alebo symptómy hepatitídy, ekzantému, konštitucionálnych symptómov alebo iné sugestívne pocity orgánových dysfunkcií, je možné znovu nasadiť nevirapín, v závislosti od prípadu, s dávkou 200 mg/deň 14 dní, potom následne 400 mg/denne. V týchto prípadoch sa vyžaduje častejšie monitorovanie pečene. Ak sa abnormality pečeňových funkcií objavia znova, podávanie nevirapínu sa má permanentne prerušiť.**

**Ak sa objaví klinická hepatitída, charakterizovaná anorexiou, nauzeou, vracaním, žltackou A laboratórnymi zisteniami (ako stredne ťažké alebo ťažké abnormality pečeňových funkcií (vrátane GGT), podávanie nevirapínu sa musí natrvalo zastaviť. Nevirapín sa nesmie opakovane podať pacientom, ktorí vyžadujú trvalé prerušenie z dôvodu klinickej hepatitídy spôsobenej nevirapínom.**

## Poruchy pečene

Bezpečnosť a účinnosť Viramunu neboli stanovené u pacientov so významným ochorením pečene. Viramune je kontraindikovaný u pacientov s závažným zhoršením funkcií pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačujú, že máme byť opatrní vtedy, keď sa nevirapín podáva pacientom so stredne ťažkou dysfunkciou pečene (Child-Pough B). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovírusovej terapie majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych pečeňových nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie s terapiou hepatitídy B alebo C, prosím pozrite si tiež relevantné informácie pre tieto lieky.

V priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečeňových funkcií a majú byť monitorovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takého pacienta zaznamená zhoršenie ochorenia pečene musí byť zvážené prerušenie alebo zastavenie liečby.

## Ďalšie upozornenia

Profylaxia po ožiarení: Závažná hepatotoxicita, vrátane pečeňového zlyhania vyžadujúceho si transplantáciu, bola hlásená u HIV-neinfikovaných jednotlivcov po prijatí viacnásobnej dávky

Viramunu v rámci profylaxie po ožiarení (PPO), po neschválenom použití. Použitie Viramunu nebolo posudzované v špecifickej štúdií na PPO, hlavne v období trvania liečby, a preto sa rozhodne nedoporučuje.

Kombinovaná terapia s nevirapínom nie je liečba s liečivým účinkom pre pacientov infikovaných HIV-1, u pacientov sa môže rozvíjať choroba spojená s pokročilou HIV-1 infekciou vrátane pridružených infekcií.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Hormonálne antikoncepčné metódy iné ako depo-medroxyprogesterón acetát (DMPA) sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemajú používať ako výhradná metóda antikoncepcie, pretože nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov. Preto, a takisto aj pre zníženie rizika prenosu HIV, sa odporúča bariérová antikoncepcia (napr. prezervatívy). Navyše, keď sa pomenopauzálna hormonálna liečba používa počas podávania nevirapínu, majú sa monitorovať jeho terapeutické účinky.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre:

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú významné dôkazy o tom, že súvisí s touto liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách bol Viramune spojený so zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením celkového pomeru k HDL-cholesterolu. Klinický dopad týchto nálezov nie je známy, pretože chýbajú špecifické štúdie. Navyše, nepreukázala sa spojitosť Viramunu s poruchami metabolizmu glukózy.

Osteonekróza: aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívácie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Dostupné farmakokinetické údaje naznačujú, že súčasné užívanie rifampicínu a nevirapínu sa neodporúča. Ďalej sa neodporúča kombinovanie nasledovných liečiv s Viramunom: efavirenz, ketokonazol, etravirín, rilpivirín, elvitegravir (v kombinácii s kobicistatom), atazanavir (v kombinácii s ritonavirom), fosamprenavir (ak sa nepodáva súčasne s nízkou dávkou ritonaviru) (pozri časť 4.5).

Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé



štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.

#### Precitlivenosť

Sacharóza: Viramune perorálna suspenzia obsahuje 150 mg sacharózy na ml. Pacienti s vrodenými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorbciou alebo sacharózovo-izomaltázovou nedostatočnosťou nemajú užívať tento liek.

Sorbitol: Viramune perorálna suspenzia obsahuje 162 mg sorbitolu na ml. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Metylparabén a propylparabén: Viramune perorálna suspenzia obsahuje metylparabén a propylparabén, ktoré môžu vyvolať alergickú reakciu (možno oneskorenú).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nevirapín je induktor enzýmu CYP3A a potenciálne aj CYP2B6, maximálna indukcia sa dosahuje počas 2-4 týždňov od začatia opakovaného podávania nevirapínu.

Pri podávaní spolu s nevirapínom sa môžu znižovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných touto metabolickou cestou. Preto sa pri podávaní spolu s nevirapínom odporúča starostlivo monitorovať terapeutickú účinnosť liekov metabolizovaných cytochrómom P450.

Vstrebávanie nevirapínu nie je ovplyvnené jedlom, antacidami alebo liekmi, ktoré sa pripravujú pomocou alkalického pufrovacieho činidla.

Údaje o interakciách sú uvedené ako geometrický priemer s 90 % konfidenčným intervalom (90 % CI), podľa dostupných údajov. ND = nedetekovateľné, ↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadny účinok.

<b>Lieky podľa terapeutických skupín</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania</b>
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ</b>		
<b>NUKLEOZIDOVÉ/NUKLEOTIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NRTI)</b>		
Didanozín 100-150 mg BID	Didanozín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozín C <sub>min</sub> ND Didanozín C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Emtricitabín	Emtricitabín nie je inhibítor ľudských enzýmov CYP 450.	Viramune a emtricitabín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Abakavir	V ľudských pečňových mikrozómoch abakavir neinhiboval izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Lamivudín 150 mg BID	Nie sú zjavné zmeny na lamivudíne okrem klírensu a distribučného objemu, nenaznačujú indukčný efekt nevirapínu na klírens lamivudínu.	Lamivudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.

Stavudín 30/40 mg BID,	Stavudín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudín C <sub>min</sub> ND Stavudín C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapín: v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami, hladiny ostali nezmenené.	Stavudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Tenofovir 300 mg QD	Pri podávaní spolu s nevirapínom, plazmatické hladiny tenofoviru ostávajú nezmenené. Plazmatické hladiny nevirapínu nie sú ovplyvnené podávaním tenofoviru.	Tenofovir a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.
Zidovudín 100-200 mg TID	Zidovudín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudín C <sub>min</sub> ND Zidovudín C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapín: Zidovudín nemá vplyv na farmakokinetiku nevirapínu.	Zidovudín a Viramune sa majú užívať bez úpravy dávky.  Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.
<b>NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Súčasné podávanie efavirenu s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4), pretože by to mohlo viesť ku prídavnej toxicite a takéto súčasné podávanie nezlepšuje účinnosť nad úroveň iných NNRTI samostatne (výsledky zo štúdie 2NN si pozrite v časti 5.1).
Etravirín	Súbežné použitie etravirínu s nevirapínom môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií etravirínu a stratu terapeutického účinku etravirínu.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Rilpivirín	Interakcie sa neskúmali.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa

		neodporúča (pozri časť 4.4).
<b><i>PROTEÁZOVÉ INHIBÍTORE (PI)</i></b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24)</p> <p>(porovnávaný s 300/100 mg bez nevirapínu)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Súčasné podávanie atazanavir/ritonavir s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ak sa Viramune súčasne nepodáva s ritonavírom, neodporúča sa podávať súčasne s fosamprenavírom (pozri časť 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir pri podávaní spolu s Viramunom sa má použiť bez úpravy dávky.
Lopinavir/ritonavir (kapsuly) 400/100 mg BID	<p><u>Dospelí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Zvýšenie dávky lopinaviru/ritonaviru na 533/133 mg (4 kapsuly) alebo 500/125 mg (5 tabliet každá 100/25 mg) dvakrát denne, podávanej s jedlom, sa odporúča v kombinácii s Viramunom. Pri súčasnom podávaní VIRAMUNE s lopinavírom nie je potrebná úprava

		dávky.
Lopinavir/ritonavir (perorálny roztok) 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID	<u>Pediatrickí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri deťoch musí byť zvažované zvýšenie dávky lopinaviru /ritonaviru na 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID, dvakrát denne, podávanej spolu s jedlom, keď sa používajú v kombinácii s Viramunom, čiastočne aj u pacientov, u ktorých sa očakáva zníženie citlivosti na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapín: Súčasné podávanie nespôsobuje žiadnu klinicky významnú zmenu ritonavirových alebo nevirapínových plazmatických hladín.	Ritonavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Sachinavir/ritonavir	Obmedzené údaje, ktoré sú dostupné o mäkkých želatínových kapsulách sachinaviru podporovaných ritonavírom nepoukazujú na žiadnu klinicky významnú interakciu medzi sachinavírom podporovaným ritonavírom a nevirapínom.	Sachinavir/ritonavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Neuskutočnili sa žiadne špecifické  liek- liek  interakčné štúdie. Limitované údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV- infikovaných pacientov naznačujú klinicky nevýznamný 20 % pokles TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>Vstupné inhibítory</b>		
Enfuvirtid	Vzhľadom na metabolický profil sa nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi enfuvirtidom a nevirapínom.	Enfuvirtid a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.

Maravirok 300 mg QD	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) porovnaný s predchádzajúcimi kontrolami  Koncentrácie nevirapínu neboli merané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Maravirok a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>INHIBÍTORE INTEGRÁZY</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcie sa neštudovali. Kobicistat, inhibitor cytochrómu P450 3A významne inhibuje pečenné enzýmy, ako aj ďalšie metabolické dráhy. Preto by súbežné podávanie mohlo pravdepodobne viesť k zmenám plazmatických hladín kobicistatu a Viramunu.	Súbežné podávanie Viramunu s elvitegravírom v kombinácii s kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Nie sú dostupné klinické údaje. Vzhľadom na metabolický profil raltegraviru sa neočakávajú žiadne interakcie.	Raltegravir a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg BID	Klaritromycín AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycín C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycín C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klaritromycínu AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klaritromycínu C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klaritromycínu C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapín AUC ↑ 1,26 Nevirapín C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapín C <sub>max</sub> ↑ 1,24 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Expozícia klaritromycínu bola výrazne znížená, expozícia metabolitu 14-OH bola zvýšená. Pretože aktívny metabolit klaritromycínu má zníženú účinnosť na <i>Mycobacterium avium-vnútrobnkový komplex</i> , celkový účinok na patogény môže byť zmenený. Majú sa použiť alternatívy klaritromycínu ako azitromycín. Odporúča sa dôsledné sledovanie pečenných abnormalít.
Rifabutín 150 alebo 300 mg QD	Rifabutín AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutín C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutín C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylirifabutín AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylirifabutín C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylirifabutín C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)  Zaznamenalo sa klinicky nerelevantné zvýšenie zreteľného klírensu nevirapínu (o 9 %) v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Nezaznamenal sa významný účinok na PK parametre rifabutínu a Viramunu. Rifabutín a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky. Vzhľadom na vysokú vzájomnú variabilitu, niektorí pacienti môžu zažiť veľké zvýšenie pôsobenia rifabutínu a môžu byť tak vystavení vyššiemu riziku toxicity rifabutínu. Preto sa pri súčasnom podávaní musí postupovať opatrne.
Rifampicín 600 mg QD	Rifampicín AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín C <sub>min</sub> ND	Neodporúča sa súčasné podávanie rifampicínu

	<p>Rifampicín <math>C_{max} \leftrightarrow 1,06</math> (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapín AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapín <math>C_{min}</math> ↓ 0,32</p> <p>Nevirapín <math>C_{max}</math> ↓ 0,50</p> <p>v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi.</p>	<p>a Viramunu (pozri časť 4.4). Lekári, ktorí potrebujú liečiť pacientov nakazených súčasne tuberkulózou a ktorí užívajú Viramune, môžu zvážiť namiesto toho použitie rifabutínu.</p>
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Flukonazol 200 mg QD	<p>Flukonazol AUC <math>\leftrightarrow 0,94</math> (0,88-1,01)</p> <p>Flukonazol <math>C_{min} \leftrightarrow 0,93</math> (0,86-1,01)</p> <p>Flukonazol <math>C_{max} \leftrightarrow 0,92</math> (0,85-0,99)</p> <p>Pôsobenie nevirapínu: ↑ 100 % v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi, keď nevirapín bol podávaný samostatne.</p>	<p>Kvôli riziku zvýšenej expozície Viramunu, je potrebná opatrnosť, keď sú tieto lieky podávané súčasne a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní.</p>
Itrakonazol 200 mg QD	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39</p> <p>Itrakonazol <math>C_{min}</math> ↓ 0,13</p> <p>Itrakonazol <math>C_{max}</math> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapín: nebol tu žiadny výrazný rozdiel pri farmakokinetických parametroch nevirapínu.</p>	<p>Keď sa tieto dve látky podávajú súčasne, má sa zvážiť zvýšenie dávkovania pre itraconazol.</p>
Ketokonazol 400 mg QD	<p>Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Ketokonazol <math>C_{min}</math> ND</p> <p>Ketokonazol <math>C_{max}</math> ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Plazmatické hladiny nevirapínu: ↑ 1,15-1,28 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.</p>	<p>Neodporúča sa súčasné podávanie ketokonazolu a Viramunu (pozri časť 4.4).</p>
<b>ANTIVIROTIKÁ NA CHRONICKÚ HEPATITÍDU B A C</b>		
Adefovir	<p>Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený adefovírom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdií toto potvrdené nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Adefovir neovplyvnil žiadnu z bežných izoforiem CYP, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme liečiv u ľudí a vylučujú sa obličkami. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo liečivo.</p>	<p>Adefovir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>
Entekavir	<p>Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy entekaviru sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.</p>	<p>Entekavir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>
Interferóny (pegylovaný interferón alfa 2a a alfa 2b)	<p>Interferóny nemajú známy účinok na CYP 3A4 ani 2B6. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-</p>	<p>Interferóny a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>

	liečivo.	
Ribavirín	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený ribavirínom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdií toto potvrdené nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 a zo štúdií toxicity nie sú žiadne dôkazy, že ribavirín indukuje pečenevé enzýmy. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Ribavirín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Telbivudín	Telbivudín nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom systému enzýmu cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy telbivudínu sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Telbivudín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
<b>ANTACIDÁ</b>		
Cimetidín	Cimetidín: nezistil sa významný účinok na PK parametre cimetidínu. Nevirapín $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidín a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTITROMBOTIKÁ</b>		
Warfarín	Interakcia medzi nevirapínom a antitrombotikom warfarínom je komplex s potenciálom zvyšovania a znižovania koagulačného času, ak sa podávajú súčasne.	Dôkladný monitoring hladín antikoagulancií je odôvodnený.
<b>ANTIKONCEPCIA</b>		
Depo-medroxyprogesterón acetát (DMPA) 150 mg každé 3 mesiace	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ DMPA $C_{min}$ ↔  Nevirapín AUC ↑1,20 Nevirapín $C_{max}$ ↑1,20	Viramune podávaný spolu s DMPA nezmenil jeho supresné účinky na ovuláciu. DMPA a Viramune sa majú podávať bez úpravy dávky.
Etinylestradiol (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)	Perorálna hormonálna antikoncepcia sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemá používať ako výhradná metóda antikoncepcie (pozri časť 4.4). Vhodné dávky hormonálnej antikoncepcie (perorálnych alebo ďalších foriem aplikácie) iných ako DMPA v kombinácii s Viramunom neboli s ohľadom na bezpečnosť alebo účinnosť stanovené.
Noretisteron (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)	

<b>ANALGETIKÁ/OPIOIDY</b>		
Metadón individuálne dávkovanie pacienta	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C <sub>min</sub> ND Metadón C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienti na metadóne, začínajúci terapiu s Viramunom, majú byť monitorovaní pre dôkaz vynechania a dávka metadónu má byť podľa toho upravená.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
Lubovník bodkovaný	Sérové hladiny nevirapínu môžu byť znížené súčasným použitím rastlinného prípravku s ľubovníkom bodkovaným ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Je to spôsobené indukciou metabolizmu enzýmov a/alebo transportných proteínov ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný nemajú byť kombinované s Viramunom (pozri časť 4.3). Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, skontrolujte hladinu nevirapínu a ak je to možné hladiny vírusu a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa hladina nevirapínu môže zvýšiť. Dávku Viramunu možno bude treba upraviť. Účinok indukcie môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po zastavení liečby ľubovníkom bodkovaným.

#### Ďalšie informácie:

Nevirapín-metabolity: Štúdie, v ktorých sa použili mikrozómy z ľudskej pečene ukazujú, že tvorba nevirapínových hydroxylátových metabolitov nebola ovplyvnená prítomnosťou dapsonu, rifabutínu, rifampicínu a trimetoprimu/sulfametoxazolu. Ketokonazol a erytromycín významne inhibujú tvorbu nevirapínových hydroxylátových metabolitov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku nemajú užívať perorálne kontraceptíva ako jedinú metódu kontroly počatia, keďže nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov (pozri časť 4.4 a 4.5).

##### Gravidita

V súčasnosti dostupné údaje o gravidných ženách nenaznačujú malformačnú alebo fetálno/neonatólnu toxicitu. Doteraz nie sú dostupné žiadne ďalšie relevantné epidemiologické údaje. Nebola pozorovaná



teratogenita v reprodukčných štúdiách na gravidných potkanoch a králikoch (pozri časť 5.3). Nie sú adekvátne a dobre kontrolované štúdie na gravidných ženách. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nevirapínu gravidným ženám (pozri časť 4.4). Keďže hepatotoxicita sa častejšie vyskytuje u žien s počtom CD4 buniek viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme (50 alebo viac kópií/ml), tieto okolnosti treba brať do úvahy pri rozhodnutí o terapii. (pozri časť 4.4). Neexistuje dostatok dôkazov, aby sa potvrdilo, že absencia zvýšeného rizika toxicity pozorovaná u žien, ktoré boli už predtým liečené, a teda začali terapiu s nevirapínom v stave nedetekovateľnej vírusovej záťaže (menej než 50 kópií/ml HIV-1 v plazme) a počtom CD4 buniek vyšším ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, sa vzťahuje na gravidné ženy. Všetky randomizované štúdie zaoberajúce sa touto otázkou osobitne vylúčili gravidné ženy. Gravidné ženy boli tiež nedostatočne zastúpené v kohortných štúdiách ako aj v metaanalýzach.

#### Dojčenie

Nevirapín ľahko prechádza placentou a bol zistený v materskom mlieku.

V záujme predídenia rizika postnatálneho prenosu HIV sa odporúča, aby HIV-infikované matky nedojčili svoje deti a takisto matky majú prerušiť dojčenie, ak užívajú nevirapín.

#### Fertilita

V reprodukčných toxikologických štúdiách sa pozorovali poruchy fertility u potkanov.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistujú žiadne špecifické štúdie o schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V každom prípade majú byť pacienti poučení, že sa u nich počas liečby Viramunom môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako únava. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení motorových vozidiel a obsluhu strojov. Ak sa u pacientov vyskytne únava, majú sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou Viramunom pri všetkých klinických štúdiách boli ekzantém, alergické reakcie, hepatitída, abnormálne funkčné pečeňové testy, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, horúčka, bolesť hlavy a myalgia.

Postmarketingové skúsenosti ukázali, že najzávažnejšími nežiaducimi účinkami sú Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, závažná hepatitída/zlyhanie pečene a reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia, spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia. Prvých 18 týždňov liečby je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie v súvislosti s užívaním Viramunu. Frekvencie boli odhadované na základe údajov získaných z klinických štúdií, ktoré sledovali nežiaduce účinky súvisiace s liečbou Viramunom.

Frekvencia je definovaná s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Časté	granulocytopenia
Menej časté	anémia

#### *Poruchy imunitného systému*

Časté	precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky)
Menej časté	anafylaktická reakcia
Zriedkavé	reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi

#### *Poruchy nervového systému*

Časté	bolesť hlavy
-------	--------------

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté	nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hnačka
-------	--

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Časté	hepatitída (vrátane závažnej a život ohrozujúcej hepatotoxicity (1,9 %))
Menej časté	žltáčka
Zriedkavé	fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná)

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Veľmi časté	ekzantém (12,5 %)
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktorá môže byť smrteľná (0,2 %), angioedém, žihľavka

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Menej časté	bolesť kĺbov, bolesť svalov
-------------	-----------------------------

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté	pyrexia, únava
-------	----------------

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Časté	abnormálne funkčné pečeňové testy (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, transaminázy, aspartátaminotransferázy, gammaglutamyltransferázy, pečeňových enzýmov; hypertransaminazémia)
Menej časté	zníženie hladín krvného fosforu; zvýšenie krvného tlaku

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

V štúdií 1100.1090, z ktorej sa získala väčšina údajov o súvisiacich nežiaducich príhodách (n=28), bola incidencia príhod granulocytopenie vyššia u pacientov užívajúcich placebo (3,3 %) ako u pacientov užívajúcich nevirapín (2,5 %).

Anafylaktická reakcia sa zaznamenala počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale nebola zistená v randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách. Kategória frekvencie výskytu sa určila na základe štatistických výpočtov podľa celkového počtu pacientov užívajúcich nevirapín v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n=2 718).

Zníženie fosforu v krvi a zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo v klinických štúdiách pri súbežnom podávaní tenofoviru/emtricitabínu.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Následovné nežiaduce reakcie boli tiež hlásené keď sa nevirapín používal v kombinácii s inými antiretrovírusovými činidlami: pankreatitída, periférna nefropatia a trombocytopenia. Tieto nežiaduce reakcie sú často spojené s inými antiretrovírusovými činidlami, ich výskyt sa môže očakávať keď sa nevirapín používa s inými činidlami a je nepravdepodobné že tieto nežiaduce reakcie sú následkom liečby s nevirapínom. Syndrómy pečeno-obličkového zlyhania sú hlásené zriedkavo.

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Koža a podkožné tkanivá*

Veľmi častou klinickou toxicitou nevirapínu je ekzantém, tento nevirapínu typický ekzantém sa objavuje u 12,5 % pacientov v kombinovaných režimoch kontrolovaných štúdií.

Ekzantémy sú zvyčajne mierne až stredné, makulopapulárne erytematózne kožné erupcie, ktoré môžu, ale nemusia svrbieť, lokalizované na trupe, tvári a končatinách. Bola zaznamenaná hypersenzitivita (anafylaktická reakcia, angioedém a urtikária). Ekzantémy sa objavia samostatne alebo v súvislosti s reakciou vyvolanou liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi, charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako sú horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia.

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie sa objavili u pacientov liečených nevirapínom, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Boli zaznamenané fatálne prípady SJS, TEN a reakcie vyvolanej liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi. Väčšina ťažkých ekzantémov sa vyskytla počas prvých 6 týždňov liečby a niektoré vyžadovali hospitalizáciu, u jedného pacienta si vyžiadali chirurgický zásah (pozri časť 4.4).

#### *Pečeňové a žľčové cesty*

Najčastejšie pozorované abnormality laboratórnych testov sú zvýšenia vo funkčných pečeňových testoch (LFT) zahŕňajúcich ALT, AST, GGT, celkový bilirubín a alkalickú fosfatázu. Najčastejšie sú asymptomatické zvýšenia hladín GGT. Boli zaznamenané prípady žltacky. Taktiež u pacientov liečených nevirapínom boli zaznamenané prípady hepatitídy (ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy).

Najlepšou predpoveďou závažnej pečeňovej príhody bola zvýšená východisková hodnota testov pečeňových funkcií. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladný monitoring (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Na základe skúseností z klinickej štúdie 361 pediatrických pacientov, z ktorých väčšina dostávala kombinovanú liečbu s ZDV alebo/a ddI, najčastejšie nežiaduce príhody súvisiace s nevirapínom boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých. Veľmi často bola u detí pozorovaná granulocytopenia. V otvorenej klinickej štúdií (ACTG 180) u 5/37 (13,5 %) pacientov sa vyskytla granulocytopenia vyhodnotená ako súvisiaca s liekom. V ACTG 245, dvojito slepej placebom kontrolovanej štúdií, frekvencia závažnej granulocytopenie súvisiacej s liekom bola 5/305 (1,6 %). V tejto populácii boli hlásené ojedinelé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo Stevensov-Johnsonov/toxický epidermálny prechodný nekrolytický syndróm.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní s nevirapínom. Boli zaznamenané prípady predávkovania Viramunom v dávkach od 800 do 6000 mg na deň do 15 dní. U pacientov sa objavili edém, uzlovitý erytém, únava, horúčka, bolesť hlavy, nespavosť, nauzea, pulmonárne infiltráty, ekzantém, závrat, vracanie, zvýšenie transamináz a zníženie hmotnosti. Všetky tieto účinky ustúpia prerušením podávania nevirapínu.

### Pediatrická populácia

Bol hlásený jeden prípad masívneho náhodného predávkovania u novorodenca. Požitá dávka bola 40-násobok odporúčanej dávky 2 mg/kg/deň. Zistila sa mierna izolovaná neutropénia a hyperlaktatémia, ktoré spontánne vymizli v priebehu jedného týždňa bez akýchkoľvek klinických komplikácií. Po roku bol vývoj dieťaťa stále normálny.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), ATC kód J05AG01.

### Mechanizmus účinku

Nevirapín je NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy) pre HIV-1. Nevirapín je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibičný účinok na HIV-2 reverznú transkriptázu alebo na eukaryotické DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alebo  $\delta$ .

### Antivírusová aktivita *in vitro*

Nevirapín mal strednú hodnotu EC<sub>50</sub> (50 % inhibičnej koncentrácie) 63 nM oproti skupine M HIV-1 izolátov zo štepov A, B, C, D, F, G a H, a cirkulujúcim rekombinantným formám (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG a CRF12\_BF replikujúcim sa v ľudských embryonálnych obličkových bunkách 293. V skupine 2 923 najmä klinických izolátov subtypu B HIV-1 bola stredná hodnota EC<sub>50</sub> 90 nM. Podobné EC<sub>50</sub> hodnoty sa získali pri meraní antivírusovej aktivity nevirapínu v periférnych mononukleárných krvných bunkách, v makrofágoch získaných z monocytov alebo lymfoblastoidných bunkových línii. Nevirapín nemal antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre oproti izolátom zo skupiny O HIV-1 alebo HIV-2.

Nevirapín v kombinácii s efavirenzom *in vitro* vykazoval silnú antagonistickú anti-HIV-1 aktivitu (pozri časť 4.5) a zosilnil antagonizmus s proteázovým inhibítomom ritonavírom alebo kombinovaným inhibítomom enfuvirtidom. Nevirapín vykazoval zosilnenú synergickú anti-HIV-1 aktivitu v kombinácii s proteázovými inhibítormi amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sachinavirom, tipranavirom a NRTIs abakavirom, didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom a zidovudínom. Anti-HIV-1 aktivita nevirapínu sa *in vitro* antagonizovala anti-HBV liekom adefovir a anti-HCV liekom ribavirín.

### Rezistencia

V bunkovej kultúre sa objavili HIV-1 izoláty so zníženou vnímavosťou (100- až 250-násobne) na nevirapín. Genotypové analýzy ukázali mutácie u HIV-1 RT na génoch Y181C a/alebo V106A v závislosti od vírusového kmeňa a použitých bunkových línii. Čas vývoja rezistencie na nevirapín v bunkovej kultúre nebol zmenený, keď výber zahŕňal nevirapín v kombinácii s mnohými inými NNRTI.

Genotypové analýzy izolátov u pacientov predtým neliečených antiretrovirotikami a s virologickým zlyhaním (n = 71), užívajúcich nevirapín 1xdenne (n = 25) alebo 2xdenne (n = 46) v kombinácii s lamivudínom a stavudínom počas 48 týždňoch ukázali, že izoláty z 8/25 a 23/46 pacientov, obsahujú 1 alebo viac z nasledujúcich NNRTI substitúcií spojených s rezistenciou, v poradí: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

### Skrížená rezistencia

*In vitro* sa pozoroval rýchly výskyt reťazcov HIV, ktoré sú skrížene rezistentné na NNRTI. Skrížená rezistencia na efavirenz sa predpokladá po virologickom zlyhaní nevirapínu.

Podľa výsledkov testovania rezistencie sa následne môže použiť liečebný režim s etravirinom.

Skrížená rezistencia medzi nevirapínom a buď inhibítormi HIV proteáz, inhibítormi HIV integrázy alebo HIV vstupnými inhibítormi je nepravdepodobná, pretože cieľové enzýmy sú rozdielne. Podobne možnosť skríženej rezistencie medzi nevirapínom a NRTI je nízka, pretože molekuly majú rozličné väzobné miesta na reverznej transkriptáze.

### Klinické výsledky

Viramune bol hodnotený u predtým neliečených a liečených pacientov

### Štúdie pacientov predtým neliečených

#### *Štúdia 2NN*

Dvojitá nenukleozidová štúdia 2NN bola randomizovaná, otvorená, multicentrická, prospektívna štúdia, ktorá porovnávala liečbu s NNRTI nevirapínom, efavirenzom a podávaním oboch liekov spolu.

1216 pacientom, predtým neliečených antiretrovírusovou terapiou a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kópií/ml, sa podával Viramune 400 mg 1xdenne, Viramune 200 mg 2xdenne, efavirenz 600 mg 1xdenne, alebo Viramune (400 mg) a efavirenz (800 mg) 1xdenne spolu so stavudínom a lamivudínom počas 48 týždňov.

Primárny cieľ, zlyhanie terapie, bol definovaný ako odchýlka menej ako 1 log<sub>10</sub> plazmatickej HIV-1 RNA počas prvých 12 týždňov, alebo 2 po sebe nasledujúce merania s viac ako 50 kópiami/ml od 24. týždňa, alebo progresia ochorenia.

Priemerný vek pacientov bol 34 rokov a 64 % pacientov boli muži, priemerný počet CD4 buniek bol 170 a 190 buniek v 1 mm<sup>3</sup> v skupine liečenej Viramunom 2xdenne a v skupine s efavirenzom. Medzi týmito 2 liečenými skupinami neboli významné demografické ani základné charakteristické rozdiely.

Porovnanie vopred stanovenej primárnej účinnosti medzi liečbou Viramunom 2xdenne a skupinou pacientov liečených efavirenzom.

Skupiny s nevirapínom 2xdenne a efavirenzom neboli významne rozdielne (p = 0,091) v zmysle účinnosti, ktorá je meraná ako zlyhanie liečby alebo akejkol'vek zložky zlyhania liečby vrátane virologického zlyhania.

Súčasné podávanie nevirapínu (400 mg) a efavirenu (800 mg) bolo spojené s najvyšším výskytom klinických nežiaducich účinkov a s najvyšším počtom zlyhaní liečby (53,1 %). Nakoľko kombinovaná terapia nevirapínom s efavirenzom nemala lepšiu účinnosť a spôsobovala viac nežiaducich účinkov ako každý liek zvlášť, táto kombinácia sa neodporúča.

U 20 % pacientov liečených nevirapínom 2xdenne a 18 % pacientov s efavirenzom sa vyskytol jeden zo stupňov 3. alebo 4. klinického nežiaduceho účinku. U 10 (2,6 %) pacientov v skupine nevirapínu 2xdenne a u 2 (0,5 %) pacientov v efavirenzovej skupine sa vyskytla hepatitída hlásená ako klinicky nežiaduca udalosť. Percento pacientov s najmenej jedným zo stupňov 3. alebo 4. toxického poškodenia pečene bolo v skupine nevirapínu 2xdenne 8,3 % a v efavirenzovej 4,5 %. Z pacientov s 3. alebo 4. stupňom toxického poškodenia pečene, pomer koinfekcie s hepatitídou B alebo vírusovou hepatitídou C bol 6,7 % a 20,0 % v skupine nevirapínu 5,6 a 11,1 % v efavirenzovej skupine.

## *2NN trojročná pokračujúca štúdia*

Retrospektívna, multicentrická štúdia porovnávajúca 3-ročnú antivírusovú účinnosť Viramunu a efavirenzu v kombinácii so stavudínom a lamivudínom u 2NN pacientov od 49. do 144. týždňa. Pacientom, ktorí sa zúčastnili 2NN štúdie a pokračovali až do jej konca do 48. týždňa na klinike, bola ponúknutá účasť v tejto štúdii. Primárny cieľ sledovania (percento pacientov so zlyhaním liečby) a sekundárny cieľ štúdie takisto ako terapia chrčtice boli podobné ako v originálnej 2NN štúdii. V tejto štúdii bola dokázaná trvalá odpoveď na Viramune najmenej počas 3 rokov a zhoda v 10 % rozsahu bola medzi Viramunom 200 mg 2xdenne a efavirenzom so zreteľom na zlyhanie liečby. Obidva, primárny ( $p = 0,92$ ) aj sekundárny cieľ nepotvrdili štatisticky významný rozdiel medzi efavirenzom a Viramunom 200mg 2xdenne.

## Štúdie s liečenými pacientmi

### *NEFA štúdia*

NEFA štúdia je kontrolovaná, prospektívna, randomizovaná štúdia, ktorá hodnotila výber liečby u pacientov s nezistiteľnou náložou, ktorých liečba bola zmenená zo základného režimu inhibítora proteázy (PI) na Viramune, efavirenz alebo abakavir.

V štúdii bolo randomizovane zaradených 460 dospelých pacientov, ktorí užívali 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a najmenej jeden PI a ktorých plazmatické hladiny HIV-1 RNA boli menej ako 200 kópií/ml počas najmenej posledných 6 mesiacov a pred zmenou liečby z PI na Viramune (155 pacientov), efavirenz (156), alebo abakavir (149).

Primárnym cieľom štúdie bolo zaznamenanie parametrov ako smrť, progresia ochorenia do syndrómu získanej imunodeficiencie, alebo zvýšenie hladín HIV-1 RNA na 200 alebo viac kópií v 1 mililitri.

Po 12 mesiacoch, bol Kaplanov-Meierov odhad pravdepodobnosti dosiahnutia cieľa v skupine s Viramunom na 10 %, v efavirenzovej skupine na 6 % a na 13 % v abakavirovej skupine ( $P = 0,10$ ) podľa ITT analýzy (intension-to-treat analysis).

Celková incidencia nežiaducich účinkov bola významne nižšia (61 pacientov, teda 41 %) v abakavirovej skupine než v nevirapínovej skupine (83 pacientov, teda 54 %) alebo v efavirenzovej skupine (89 pacientov, teda 57 %). Významne menej pacientov v abakavirovej skupine (9 pacientov, teda 6 %) prerušilo užívanie lieku pre nežiaduce účinky ako v nevirapínovej skupine (26 pacientov, teda 17 %) alebo v efavirenzovej (27 pacientov, teda 17 %).

## Perinatálny prenos

Vykonal sa početné štúdie skúmajúce použitie Viramune z hľadiska perinatálneho prenosu, v najväčšej miere predovšetkým HIVNET 012. Táto štúdia potvrdila významný pokles prenosu použitím jednorazovej dávky nevirapínu (13,1 % ( $n = 310$ ) v skupine s Viramunom voči 25,1 % ( $n = 308$ ) v skupine s extrémne krátkym podaním zidovudínom ( $p = 0,00063$ )). Monoterapia Viramunom sa spájala v vývojom rezistencie na NNRTI. Jednorazová dávka nevirapínu u matiek alebo novorodencov môže viesť k zníženiu účinnosti ak sa u týchto pacientov v režime liečby HIV použije nevirapín nasadený následne v priebehu 6 mesiacov alebo skôr. Kombinácia iných antiretrovirotik s jednorazovou dávkou nevirapínu zmiernuje vznik rezistencie na nevirapín. Kde sú dostupné iné antiretrovirotiká, režim jednorazovej dávky Viramune sa má kombinovať s ďalšími účinnými antiretrovirotikami (v súlade s odporúčaniami medzinárodne prijatých postupov).

Klinická závažnosť týchto údajov u európskej populácie nebola stanovená. Ďalej v prípadoch použitia Viramunu ako jednorazovej dávky na prevenciu vertikálnej transmisie HIV-1 infekcie, riziko hepatotoxicity u matky a dieťaťa nemôže byť vylúčené.

## Pediatrická populácia

Výsledky 48 týždňovej analýzy štúdie BI 1100.1368 z Južnej Afriky potvrdili, že dávky nevirapínu v skupinách s dávkou 4/7 mg/kg a 150 mg/m<sup>2</sup> boli dobre tolerované a účinné v liečbe detí a dospievajúcich, ktorí predtým nepodstúpili antiretrovírusovú liečbu. V priebehu 48. týždňa sa

u oboch dávkovacích skupín zaznamenalo výrazné zlepšenie v percentuálnom hodnotení buniek CD4+. Okrem toho boli oba dávkovacie režimy účinné v znižovaní vírusovej záťaže. V tejto 48-týždňovej štúdií sa v oboch dávkovacích skupinách nezaznamenali žiadne neočakávané zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viramune tablety a perorálna suspenzia vykazujú pri dávke do 200 mg porovnateľnú biodostupnosť a sú zameniteľné.

**Absorpcia:** Nevirapín sa hneď absorbuje (> 90 %) po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov a u dospelých infikovaných HIV-1. Absolútna biodostupnosť u 12 zdravých dospelých po podaní jednorazovej dávky bola  $93 \pm 9$  % (stredné SD) pri 50 mg tablete a  $91 \pm 8$  % pri roztoku podanom perorálne. Maximálne plazmatické koncentrácie nevirapínu  $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $7,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) sa dosiahli 4 hodiny po podaní jednorazovej 200 mg dávky. Po viacnásobných dávkach od 200 do 400 mg denne sa nevirapínové maximálne koncentrácie lineárne zvyšovali. V literatúre zaznamenané údaje od 20 HIV-infikovaných pacientov naznačujú  $C_{\text{max}}$  v rovnovážnom stave  $5,74$   $\mu\text{g/ml}$  ( $5,00$ - $7,44$ ) a  $C_{\text{min}}$   $3,73$   $\mu\text{g/ml}$  ( $3,20$ - $5,08$ ) s  $\text{AUC}$   $109,0$   $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$  ( $96,0$ - $143,5$ ) u pacientov užívajúcich 200 mg nevirapínu dvakrát denne. Ďalšie publikované údaje tieto závery podporujú. Dlhodobá účinnosť sa zdá byť najviac pravdepodobná u pacientov, ktorých najnižšia hladina nevirapínu prekročí  $3,5$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Distribúcia:** Nevirapín je lipofilný a pri fyziologickom pH je v podstate neionizovaný. Po vnútrožilovom podaní zdravým dospelým bol distribučný objem nevirapínu ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, z čoho vyplýva, že nevirapín sa u ľudí široko distribuuje. Nevirapín rýchlo prechádza placentou a prechádza do materského mlieka. Nevirapín sa asi zo 60 % viaže na plazmatické bielkoviny v plazmatickom koncentračnom rozsahu 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Koncentrácie nevirapínu v ľudskej cerebrospinálnej tekutine ( $n = 6$ ) boli 45 % ( $\pm 5$  %) koncentrácií v plazme; tento pomer je približne rovnaký k časti, ktorá sa neviaže na plazmatickú bielkovinu.

**Biotransformácia a eliminácia:** Štúdie *in vivo* u ľudí a štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že nevirapín sa extenzívne biotransformuje cez cytochrómový P450 (oxidačný) metabolizmus na niekoľko hydroxylátových metabolitov. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že oxidačný metabolizmus nevirapínu sa primárne prenáša cytochrómovým P450 izozómom zo skupiny CYP3A, hoci ďalšie izozómy môžu mať druhotnú úlohu. Vo veľkej štúdií zameranej na pomer rovnováhy a vylučovania u ôsmich zdravých dobrovoľníkov mužov, ktorí dostávali na udržanie rovnovážneho stavu nevirapín 200 mg dvakrát denne po jednorazovej 50 mg dávke  $^{14}\text{C}$ -nevirapínu, bolo zistené približne  $91,4 \pm 10,5$  % rádioaktívnej dávky, v moči ( $81,3 \pm 11,1$  %) čo reprezentuje primárnu cestu vylučovania v porovnaní so stolicou ( $10,1 \pm 1,5$  %). Viac než 80 % rádioaktivity v moči tvoril glukuronid konjugovaný s hydroxylátovými metabolitmi. Takže cytochrómový P450 metabolizmus, konjugácia glukuronidu a vylučovanie glukuronizovaných metabolitov močom predstavujú základnú cestu biotransformácie a vylučovania nevirapínu u ľudí. Len malú časť (<5 %) rádioaktivity v moči (predstavujúcu < 3 % celkovej dávky) tvorila pôvodná zlúčenina; takže renálna exkrécia hrá menšiu úlohu pri vylučovaní pôvodnej zlúčeniny.

Ukázalo sa, že nevirapín je induktor metabolických enzýmov ako je hepatický cytochróm P450. Farmakokinetika autoindukcie je charakterizovaná približne 1,5-až 2-násobným zvýšením dokázaného perorálneho klirensu nevirapínu, s pokračujúcou liečbou od jednorazovej dávky do 2-4 týždňov pri denných dávkach 200-400 mg. Autoindukcia má tiež za následok zodpovedajúci pokles v terminálnej fáze polčasu nevirapínu v plazme od približne 45 hodín (jednorazová dávka) do približne 25-30 hodín po viacnásobných dávkach 200-400 mg/deň.

**Porucha funkcie obličiek:** Farmakokinetika jednorazovej dávky nevirapínu bola porovnávaná u 23 pacientov s buď miernou ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), stredne ťažkou ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) alebo ťažkou renálnou dysfunkciou ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), renálnym poškodením a konečnou fázou renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúcim dialýzu a u 8 pacientov s normálnou renálnou funkciou ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Výsledkom renálneho poškodenia (mierne, stredne ťažké, ťažké) bola nevýznamná zmena vo farmakokinetike nevirapínu. Avšak pacienti s ESRD vyžadujúci dialýzu preukázali 43,5 % redukcii v

AUC nevirapínu po 1-týždňovej dobe pôsobenia. V plazme bola tiež akumulácia nevirapínových hydroxy-metabolitov. Výsledky naznačujú, že doplnková terapia nevirapínu s ďalšou 200 mg dávkou Viramunu po každej dialýze by pomohla kompenzovať účinky dialýzy na klírens nevirapínu. Ináč pacienti s  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania nevirapínu.

*Porucha funkcie pečene:* Bola uskutočnená štúdia rovnovážneho stavu porovnávajúca 46 pacientov s miernou (n = 17; Ishak Score 1-2) stredne ťažkou (n = 20; Ishak Score 3-4) alebo závažnou (n = 9; Ishak Score 5-6, Child Pugh A v 8 pts., pre 1 Child-Pugh score nie je použiteľné) fibrózou pečene ako mierou poškodenia pečene.

Sledovaní pacienti dostávali antiretrovírusovú liečbu obsahujúcu VIRAMUNE 200 mg dvakrát denne aspoň 6 týždňov pred farmakokinetickým vzorkovaním, s priemerným trvaním liečby 3,4 rokov. V tejto štúdií sa farmakokinetická dispozícia opakovanej dávky nevirapínu a piatich oxidačných metabolitov nemenila.

Avšak približne 15 % týchto pacientov s fibrózou pečene malo najnižšie koncentrácie nevirapínu nad 9 000 ng/ml (2 krát viac ako bežná najnižšia stredná hodnota). Pacienti s poškodením pečene majú byť pozorne sledovaní, aby sa dokázala toxicita indukovaná liekom.

Vo farmakokinetickej štúdií HIV-negatívnych pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4) pri jednorazovej dávke 200 mg nevirapínu bol pozorovaný značný nárast AUC nevirapínu u jedného Child-Pugh B pacienta s ascitom čo naznačuje, že u pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a ascitom môže byť riziko nahromadenia nevirapínu v systémovom obeh. Nakoľko nevirapín indukuje svoj vlastný metabolizmus pri opakovanom dávkovaní, táto štúdia jednorazovej dávky nemusí odrážať dopad poškodenia pečene na farmakokinetiku opakovanej dávky (pozri časť 4.4).

#### *Pohlavie a starší pacienti*

Do medzinárodnej 2NN štúdie bola zahrnutá populačná farmakokinetická podštúdia s 1 077 pacientmi, vrátane 391 žien. Pacienti ženského pohlavia preukázali o 13,8 % nižší klírens nevirapínu než pacienti mužského pohlavia. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky relevantný. Nakoľko ani telesná hmotnosť ani Body Mass Index (BMI) nemali vplyv na klírens nevirapínu, vplyv pohlavia sa nedá vysvetľovať telesnou veľkosťou. Farmakokinetika nevirapínu u dospelých infikovaných HIV-1 sa nemení podľa veku (19-68 rokov) alebo rasy (černocho, hispanec alebo beloch). U pacientov nad 65 rokov sa nevirapín špeciálne neskúmal.

#### *Pediatrická populácia*

Údaje týkajúce sa farmakokinetiky nevirapínu sú získané z dvoch významných zdrojov: 48 týždňovej pediatrickej štúdie v Južnej Afrike (BI 1100.1368) zahŕňajúcej 123 HIV-1 pozitívnych, antiretrovírusovo neliečených pacientov od 3 mesiacov do 16 rokov; a konsolidovanej analýzy piatich protokolov Pediatrických AIDS klinicko-štúdijských skupín (PACTG) zahŕňajúcich 495 pacientov od 14 dní do 19 rokov.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientov (vekový rozsah 0,77-13,7 rokov) v skupine, ktorá dostávala vzorky ukazujú, že klírens nevirapínu zvyšujúci sa so stúpajúcim vekom je istým spôsobom v súlade so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Pri dávkovaní nevirapínu 150 mg/m<sup>2</sup> BID (po dvoch úvodných týždňoch užívania 150 mg/m<sup>2</sup> QD) bol geometrický priemer alebo priemer „trough“ koncentrácií nevirapínu medzi 4-6 µg/ml (tak ako bol cieľ z údajov dospelých). Okrem toho, sledované „trough“ hodnoty koncentrácií nevirapínu boli porovnateľné medzi týmito dvoma metódami.

Konsolidované analýzy protokolov 245, 356, 366, 377 a 403 Pediatrických AIDS klinicko-štúdijských skupín (PACTG) umožnili zhodnotenie pediatrických pacientov mladších ako 3 mesiace (n = 17) zahrnutých v týchto PACTG štúdiách. Sledované plazmatické koncentrácie nevirapínu boli v rámci rozsahu koncentrácií sledovaných u dospelých a zvyšku pediatrickej populácie, ale boli viac variabilné medzi pacientmi, najmä v druhom mesiaci veku.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na kancerogenitu nevirapín indukoval hepatické nádory u potkanov a myši. Tieto výsledky pravdepodobne najviac súvisia s nevirapínom pretože je silný induktor pečenej enzýmov a nie s genotoxickým typom akcie.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Karbomér  
Metylparabén (E218)  
Propylparabén (E216)  
Sorbitol  
Sacharóza  
Polysorbát 80,  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda čistená

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení liek spotrebujte do 6 mesiacov.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela liekovka z polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE), s uzáverom zloženým z dvoch častí bezpečným pred deťmi (vonkajší kryt z polyetylenu s vysokou hustotou, vnútorný kryt z prírodného polypropylénu), s penovou podložkou z polyetylenu s nízkou hustotou (LDPE). Každá liekovka obsahuje 240 ml perorálnej suspenzie.

Číra polypropylénová 5 ml dispenzná striekačka so silikónovým gumeným piestovým tesnením.

Číry liekovkovo-striekačkový adaptér z polyetylenu s nízkou hustotou.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### Návod na podávanie:

Odporúčané objemy dávky sa majú odmeriavať pomocou dispenzačnej striekačky a adaptéra, ako je nižšie popísané v krokoch 1-5. Maximálny objem, ktorý je možné odmerať dispenzačnou striekačkou je 5 ml, preto je pri vyššom objeme dávky ako 5 ml nutné opakovať krok 3-5.

1. Mierne pretrepte liekovku
2. Pripevnite (prvýkrát stlačením a potom otáčaním) plastový adaptér na hrdlo otvorenej liekovky

3. Vložte striekačku do adaptéra
4. Prevráťte liekovku
5. Natiahnite odporúčaný objem dávky

Liekovka sa môže uchovávať uzatvorená viečkom plastového adaptéra. Viramune perorálna suspenzia sa po prvom otvorení liekovky má spotrebovať do 6 mesiacov.

Likvidácia:

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/97/055/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. februára 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg nevirapínu (bezvodého).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Žlté, oválne, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú asi 9,3 x 19,1 mm, na jednej strane majú vyrazené V04 a na strane druhej symbol spoločnosti. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nemajú deliť.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Viramune je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a trojročných a starších detí infikovaných HIV-1, ktorí vedú tablety prehĺtať (pozri časť 4.2).

Tablety s predĺženým uvoľňovaním nie sú vhodné pre 14-dňové úvodné obdobie u pacientov, ktorí začínajú s užívaním nevirapín. Majú sa použiť iné liekové formy nevirapínu, ako sú tablety s okamžitým uvoľňovaním alebo perorálna suspenzia (pozri časť 4.2).

Najviac skúseností s Viramunom je v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI). Výber dodatočnej terapie po Viramune má vychádzať z klinickej skúsenosti a skúšok rezistencie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Viramune majú podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka Viramunu pre pacientov, ktorí začínajú liečbu nevirapínom je jedna 200 mg tableta s okamžitým uvoľňovaním denne počas prvých 14 dní (toto úvodné obdobie sa má použiť preto, lebo sa zistilo, že znižuje frekvenciu exantému), potom sa má pokračovať jednou 400 mg tabletou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne v kombinácii s minimálne dvoma ďalšími antiretrovírusovými liečivami.

Pacienti v súčasnosti na režime Viramunu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne:

Pacienti už na režime Viramunu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami môžu byť prestavení na Viramune 400 mg tablety s postupným

uvoľňovaním jedenkrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami bez úvodného obdobia s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním.

Viramune sa má kombinovať s minimálne dvoma ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Pri súbežne podávanej liečbe sa má riadiť podľa odporúčaného dávkovania výrobcov.

Ak sa zistí vynechanie dávky do 12 od doby, kedy mala byť dávka užitá, pacient má čo najskôr vynechanú dávku užiť. Ak dôjde k vynechaniu dávky o viac ako 12 hodín, pacient má užiť až nasledujúci dávku v obvyklom čase.

### *Pediatrická populácia*

#### Trojročné a staršie deti a dospelí

V súlade s odporúčaniami ohľadom pediatrickej dávky môžu aj deti užívať Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa dávkovacej schémy pre dospelých, ak

- sú vo veku  $\geq 8$  rokov a vážia 43,8 kg alebo sú ťažšie alebo
- sú vo veku  $< 8$  rokov a vážia 25 kg alebo sú ťažšie alebo
- majú podľa Mostellerovho vzorca plochu telesného povrchu  $1,17 \text{ m}^2$  alebo väčšiu.

#### Deti vo veku menej ako tri roky

Bezpečnosť a účinnosť tabliet Viramune s predĺženým uvoľňovaním u detí vo veku menej ako tri roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pre pacientov vo veku menej ako 3 roky a pre všetky ďalšie vekové kategórie, kategórie telesnej hmotnosti a plochy povrchu tela (*Body Surface Area, BSA*) je dostupná lieková forma perorálna suspenzia s okamžitým uvoľňovaním (prosím, pozrite si príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku).

#### Stanovisko k manažmentu dávkovania

Celková denná dávka v ktoromkoľvek čase počas liečby nesmie u žiadneho pacienta prekročiť 400 mg. Pacientom sa má vysvetliť potreba užívania Viramunu každý deň, tak ako je predpísané.

U pacientov, u ktorých sa počas 14-dňového úvodného obdobia prejaví ekzantém sa nemá začať liečba Viramunom tabletami s predĺženým uvoľňovaním, kým sa ekzantém nevylieči. Izolovaný ekzantém sa má dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4). Úvodný dávkovací režim Viramunom s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu z dôvodu možného rizika poddávkovania a rezistencie.

Pacienti, ktorí prerušili dávkovanie nevirapínu na dlhšie ako 7 dní, majú znovu začať s odporúčaným dávkovacím režimom s dvojtýždňovým úvodným obdobím s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním.

Sú tu toxicity, ktoré si vyžadujú prerušenie liečby Viramunom (pozri časť 4.4).

#### *Starší pacienti*

Nevirapín sa špeciálne neskúmal u pacientov nad 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí si vyžadujú dialýzu, sa odporúča ďalších 200 mg dávky nevirapínu s okamžitým uvoľňovaním po každej dialyzačnej liečbe. Pacienti s  $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$  si nevyžadujú úpravu dávkovania, pozri časť 5.2. U pediatrických pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí sa podrobujú dialýze, sa odporúča, aby pacienti po každej dialyzačnej liečbe dostali ďalšiu dávku Viramunu perorálnej suspenzie alebo tabliet s okamžitým uvoľňovaním, ktoré predstavujú 50 % odporúčanej dennej dávky Viramunu perorálnej suspenzie alebo tabliet s okamžitým uvoľňovaním, čo môže pomôcť vykompenzovať účinky dialýzy na klírens nevirapínu. Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním sa u pacientov s dysfunkciou obličiek neskúmali a u nich sa má použiť Viramune s okamžitým uvoľňovaním.

### *Porucha funkcie pečene*

Nevirapín sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním sa u pacientov s poškodením funkcie pečene neskúmali a u nich sa má použiť Viramune s okamžitým uvoľňovaním.

### Spôsob podávania

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať s tekutinou a nemajú sa drviť alebo žuť. Viramune sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Opakované podávanie pacientom, ktorí si vyžadujú permanentné prerušenie kvôli závažnému ekzantému, ekzantému sprevádzanému konštitucionálnymi symptómami, reakciám z precitlivosti alebo klinickej hepatitíde spôsobenej nevirapínom.

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C) alebo tí, ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT > 5 ULN, až do stabilizácie základných hodnôt AST/ALT na < 5 ULN.

Opakované podávanie pacientom, ktorí už mali počas predchádzajúceho podávania nevirapínu AST alebo ALT > 5 ULN a po opakovanom podaní nevirapínu mali opätovný výskyt abnormalít pečeneových funkcií (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinického účinku nevirapínu (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Viramune sa má užívať len s najmenej dvoma ďalšími antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 5.1).

Viramune sa nesmie užívať ako jediné účinné antiretrovirotikum, keďže monoterapia akýmkoľvek antiretrovirotikom preukázateľne vyústila do vírusovej rezistencie.

**Prvých 18 týždňov liečby nevirapínom je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje dôkladné monitorovanie pacientov na objavenie potenciálneho výskytu ťažkých a život ohrozujúcich kožných reakcií (vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)) a závažnej hepatitídy/zlyhania pečene. Počas prvých 6 týždňov terapie sa vyskytuje najvyššie riziko pečeneových a kožných reakcií. Riziko akejkoľvek pečeneovej udalosti však pokračuje aj po tomto období a sledovanie musí pokračovať v častých intervaloch. Ženské pohlavie a vyššie počty CD4 buniek ( $> 250$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých žien a  $> 400$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých mužov) na začiatku terapie nevirapínom, sa spájajú so zvýšeným rizikom pečeneových nežiaducich reakcií, ak je u pacienta detekovateľná plazmatická HIV-1 RNA-t.j. pri koncentrácii  $\geq 50$  kópií/ml.**

**Pokiaľ prínos neprevyšuje riziko, liečba nevirapínom sa nemá začať u dospelých žien s počtom CD4 buniek vyšším ako  $250$  buniek/ $\text{mm}^3$  alebo u dospelých mužov s počtom CD4 buniek vyšším ako  $400$  buniek/ $\text{mm}^3$ , ktorí majú detekovateľnú plazmatickú HIV-1 RNA, keďže sa v kontrolovaných a nekontrolovaných štúdiách, najmä u pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou  $50$  kópií/ml alebo vyššou, pozorovala závažná a život ohrozujúca hepatotoxicita.**

**V niektorých prípadoch pečeneové poškodenie progredovalo aj napriek prerušeniu liečby. Pacienti s rozvíjajúcimi sa znakmi alebo príznakmi hepatitídy, závažnej kožnej reakcie alebo reakcií z precitlivenosti musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Po závažnej pečeneovej, kožnej reakcii alebo po reakcii z precitlivenosti sa nevirapín nesmie znova nasadiť (pozri časť 4.3).**

**Dávka sa musí prísne dodržiavať, najmä 14-dňové úvodné obdobie (pozri časť 4.2).**

#### Kožné reakcie

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie vrátane fatálnych prípadov sa vyskytli u pacientov liečených s nevirapínom najmä počas prvých 6 týždňov terapie. Toto zahŕňa prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a hypersenzitívnych reakcií charakterizovaných ekzantémom, konštitucionálnymi nálezmi a viscerálnymi ťažkosťami. Pacienti majú byť počas prvých 18 týždňov liečby intenzívne sledovaní. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní, ak sa objaví lokalizovaný ekzantém. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažký ekzantém alebo ekzantém sprevádzaný konštitucionálnymi symptómami (ako je horúčka, pľuzgier, orálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov alebo kĺbov či celková nevoľnosť) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví hypersenzitívna reakcia (charakterizovaná ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami spolu s viscerálnymi ťažkosťami, ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia), pozri časť 4.4.

Podávanie Viramunu nad odporúčané dávky môže zvýšiť výskyt a závažnosť kožných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Rabdomyolýza sa pozorovala u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečeneové reakcie spojené s používaním Viramunu.

Súčasný podávanie prednizónu ( $40$  mg/deň počas prvých 14 dní podávania Viramunu s okamžitým uvoľňovaním) neukázalo zníženie výskytu ekzantému spojeného s nevirapínom a môže sa spájať so zvýšeným výskytom a závažnosťou ekzantému počas prvých 6 týždňov terapie nevirapínom.

Identifikovali sa niektoré rizikové faktory rozvoja závažných kožných reakcií, tieto zahŕňajú zlyhanie po začiatocnom dávkovaní počas úvodného obdobia a dlhé oneskorenie medzi začiatocnými symptómami a konzultáciou s lekárom. U žien v porovnaní s mužmi sa ukazuje zvýšené riziko vzniku ekzantému a treba zvážiť či podávať nevirapín alebo zvoliť terapiu, ktorá nevirapín neobsahuje.

Pacientov je potrebné poučiť, že hlavným prejavom toxicity nevirapínu je ekzantém. Na každý ekzantém majú okamžite upozorniť lekára a vyhnúť sa tak oneskoreniu medzi začiatocnými symptómami a lekárskou prehliadkou. Väčšina ekzantémov spojených s nevirapínom sa objavuje

počas prvých 6 týždňov od začiatku terapie. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať na výskyt ekzantému v tomto období.

Pacientov je potrebné poučiť, že nemajú začať užívať Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním pokiaľ sa akýkoľvek exantém, ktorý sa vyskytne počas 14-dňového úvodného obdobia s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním nevylieči. Dávkovací režim Viramunu s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu z dôvodu možného rizika poddávkovania a rezistencie.

U pacientov, u ktorých sa objavia závažné ekzantémy alebo ekzantémy sprevádzané konštitucionálnymi symptómami, ako je horúčka, pľuzgiere, perorálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov a kĺbov, či celková nevoľnosť sa má užívanie lieku prerušiť a okamžite majú vyhľadať lekársku pomoc. U týchto pacientov sa nesmie opäť začať liečba nevirapínom.

Ak je u pacientov podozrenie na ekzantém spojený s podávaním nevirapínu, musia sa urobiť testy pečenej funkcie. U pacientov so stredne závažnými až závažnými hodnotami (AST alebo ALT > 5 ULN) sa musí podávanie nevirapínu trvale prerušiť.

Ak sa objavia hypersenzitívne reakcie charakterizované ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami, ako je horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami, ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia, podávanie nevirapínu sa má permanentne zastaviť a podávanie sa nemá obnoviť (pozri časť 4.3).

#### Pečeňové reakcie

U pacientov liečených nevirapínom sa vyskytla ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje podrobné monitorovanie. Riziko pečenej reakcie je najvyššie počas prvých 6 týždňov terapie. Toto riziko pretrváva aj po tomto období, takže je v priebehu liečby potrebné kontinuálne monitorovanie v pravidelných intervaloch.

Rabdomyolýza sa pozorovala u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečenej reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Zvýšené hodnoty AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN a/alebo súčasná infekcia hepatitídy B a/alebo C po začiatku antiretrovirovej terapie, sú vo všeobecnosti spojené so zvýšeným rizikom pečenej nežiaducich účinkov v priebehu antiretrovirovej terapie, vrátane režimu obsahujúceho nevirapín.

Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 na začiatku terapie nevirapínom u predtým neliečených pacientov sa spájajú so zvýšeným rizikom pečenej nežiaducich reakcií. V retrospektívnej analýze sumarizovaných klinických štúdií s Viramunom tabletami s okamžitým uvoľňovaním mali ženy v porovnaní s mužmi trikrát vyššie riziko symptomatických pečenej udalostí často spojených s exantémom (5,8 % oproti 2,2 %) a predtým neliečení pacienti oboch pohlaví s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme s vyšším počtom CD4 na začiatku terapie nevirapínom, mali vyššie riziko symptomatických pečenej nežiaducich udalostí spojených s nevirapínom. Predovšetkým u pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou 50 alebo viac kópií/ml, mali ženy s počtom CD4 > 250 buniek/mm<sup>3</sup> 12-krát vyššie riziko symptomatických pečenej nežiaducich reakcií v porovnaní so ženami s počtom CD4 < 250 buniek/mm<sup>3</sup> (11,0 % oproti 0,9 %). Zvýšené riziko sa pozorovalo u mužov s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme a s počtom CD4 > 400 buniek/mm<sup>3</sup> (6,3 % oproti 1,2 % pre mužov s počtom CD4 < 400 buniek/mm<sup>3</sup>). Toto zvýšené riziko toxicity na základe hranice počtu CD4 sa nezistilo u pacientov s nedetekovateľnou (t.j. < 50 kópií/ml) plazmatickou vírusovou záťažou.

Pacienti majú byť informovaní, že pečenej reakcie sú hlavným prejavom toxicity nevirapínu vyžadujúcim si dôkladné monitorovanie počas prvých 18 týždňov. Taktiež musia byť informovaní o tom, že pri výskyte symptómov pripomínajúcich hepatitídu musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ktorá má zahŕňať testy pečenej funkcie.

## Sledovanie funkcie pečene

Laboratórne vyšetrenia vrátane funkčných parametrov pečene sa majú uskutočniť pred začatím liečby nevirapínom a v primeraných intervaloch v priebehu liečby.

Pri nevirapíne sa hlásili abnormality pečeňových funkcií, niektoré v prvých týždňoch liečby.

Asymptomatické zvýšenia pečeňových enzýmov sú často opisované a nie sú bezpodmienečne kontraindikáciou pre podanie nevirapínu. Asymptomatické zvýšenia GGT nie sú kontraindikáciou pokračovania liečby.

Monitorovanie pečeňových testov sa má robiť každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby, v 3. mesiaci a potom pravidelne. Monitoring pečeňových testov sa má vykonať, keď má pacient znaky a príznaky pripomínajúce hepatitídu a/alebo hypersenzitivitu.

U pacientov už na režime Viramunu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne, ktorí sa prestavujú na Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne nie je potrebná zmena v schéme monitorovania.

Ak je AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN pred alebo v priebehu liečby, pečeňové testy sa majú monitorovať častejšie počas pravidelných klinických návštev. Nevirapín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT  $> 5$  ULN, až do stabilizácie základných hodnôt AST/ALT na  $< 5$  ULN (pozri časť 4.3).

Lekári a pacienti majú byť ostražití pri prodromálnych znakoch alebo prejavoch hepatitídy, ako sú anorexia, nauzea, žltacka, bilirubinúria, acholická stolica, hepatomegália alebo bolesť pečene. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa takéto príznaky objavia.

**Ak sa AST alebo ALT v priebehu liečby zvýši nad 5 ULN, podávanie nevirapínu sa musí ihneď ukončiť. Ak sa AST a ALT vrátia na základnú úroveň a ak pacient nemá klinické znaky alebo príznaky hepatitídy, ekzantému, konštitucionálnych symptómov alebo iné sugestívne pocity orgánových dysfunkcií, je možné znovu nasadiť nevirapín, v závislosti od prípadu, so začiatočným režimom dávkovania Viramunu 200 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne počas 14 dní, potom následne pokračovať Viramunom 400 mg tabletou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. V týchto prípadoch sa vyžaduje častejšie monitorovanie pečene. Ak sa abnormality pečeňových funkcií objavia znova, podávanie nevirapínu sa má permanentne prerušiť.**

**Ak sa objaví klinická hepatitída, charakterizovaná anorexiou, nauzeou, vracaním, žltackou a laboratórnymi zisteniami (ako sú stredne ťažké alebo ťažké abnormality pečeňových funkcií (vrátane GGT), podávanie nevirapínu sa musí natrvalo zastaviť. Viramune sa nesmie opakovane podávať pacientom, ktorí si vyžadujú trvalé prerušenie z dôvodu klinickej hepatitídy spôsobenej nevirapínom.**

## Poruchy pečene

Bezpečnosť a účinnosť Viramunu neboli stanovené u pacientov so signifikantným ochorením pečene. Viramune je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačujú, že máme byť opatrní vtedy, keď sa nevirapín podáva pacientom so stredne ťažkou dysfunkciou pečene (Child-Pough B). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovírusovej terapie majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych pečeňových nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie s terapiou hepatitídy B alebo C, prosím, pozrite si tiež relevantné informácie pre tieto lieky.

V priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečeňových funkcií a majú



byť monitorovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takého pacienta zaznamená zhoršenie ochorenia pečene musí sa zväžiť prerušenie alebo zastavenie liečby.

### Ďalšie upozornenia

Profylaxia po ožiarení: závažná hepatotoxicita, vrátane pečeneového zlyhania vyžadujúceho si transplantáciu, sa hlásila u HIV-neinfikovaných jednotlivcov po prijatí viacnásobnej dávky Viramunu v rámci profylaxie po ožiarení (PPO), po neschválenom použití. Použitie Viramunu nebolo posudzované v špecifickej štúdií na PPO, hlavne v období trvania liečby, a preto sa rozhodne neodporúča.

Kombinovaná terapia nevirapínom nie je liečba s liečivým účinkom pre pacientov infikovaných HIV-1, u pacientov sa môže rozvíjať choroba spojená s pokročilou HIV-1 infekciou, vrátane pridružených infekcií.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Hormonálne antikoncepčné metódy iné ako depomedroxyprogesterón acetát (DMPA) sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemajú používať ako výhradná metóda antikoncepcie, pretože nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov. Preto, a takisto aj na zníženie rizika prenosu HIV, sa odporúča bariérová antikoncepcia (napr. prezervatívy). Navyše, keď sa pomenopauzálna hormonálna liečba používa počas podávania nevirapínu, majú sa monitorovať jeho terapeutické účinky.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre:

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú významné dôkazy o tom, že súvisí s touto liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách bol Viramune spojený so zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením celkového pomeru k HDL-cholesterolu. Klinický dopad týchto nálezov nie je známy, pretože chýbajú špecifické štúdie. Navyše, nepreukázala sa spojitosť Viramunu s poruchami matabolizmu glukózy.

Osteonekróza: aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunopresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), hlásili sa prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívácie: u HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Dostupné farmakokinetické údaje naznačujú, že súčasné užívanie rifampicínu a nevirapínu sa neodporúča. Ďalej sa neodporúča kombinovanie nasledovných liečiv s Viramunom: efavirenz, ketokonazol, etravirín, rilpivirín, elvitegravir (v kombinácii s kobicistatom), atazanavir (v kombinácii s ritonavirom), fosamprenavir (ak sa nepodáva súčasne s nízkou dávkou ritonaviru) (pozri časť 4.5).

Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.

Laktóza: Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú 400 mg laktózy na maximálnu odporúčanú dennú dávku.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Niektorí pacienti hlásili výskyt zvyškov v stolici, ktoré sa môžu podobáť neporušeným tabletám. Na základe doteraz dostupných údajov sa nepreukázalo, že by to malo vplyv na terapeutickú odozvu.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledovné údaje sa vytvorili použitím Viramunu tabliet s okamžitým uvoľnením, no predpokladá sa, že sa vzťahujú na všetky liekové formy.

Nevirapín je induktor enzýmu CYP3A a potenciálne aj CYP2B6, maximálna indukcia sa dosahuje počas 2-4 týždňov od začatia opakovaného podávania nevirapínu.

Pri podávaní spolu s nevirapínom sa môžu znižovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných touto metabolickou cestou. Preto sa pri podávaní spolu s nevirapínom odporúča starostlivo monitorovať terapeutickú účinnosť liekov metabolizovaných cytochrómom P450.

Vstrebávanie nevirapínu nie je ovplyvnené jedlom, antacidami alebo liekmi, ktoré sa pripravujú pomocou alkalického pufrovacieho činidla.

Údaje o interakciách sú uvedené ako geometrický priemer s 90 % konfidenčným intervalom (90 % CI), podľa dostupných údajov. ND = nedetekovateľné, ↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadny účinok.

Lieky podľa terapeutických skupín	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ</b>		
<b>NUKLEOZIDOVÉ/NUKLEOTIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NRTI)</b>		
Didanozín 100-150 mg BID	Didanozín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozín C <sub>min</sub> ND Didanozín C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozín a Viramune sa majú užívať súbežne bez úpravy dávky.
Emtricitabín	Emtricitabín nie je inhibitor ľudských enzýmov CYP 450.	Viramune a emtricitabín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Abakavir	V ľudských pečevných mikrozómoch abakavir neinhobil izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.

Lamivudín 150 mg BID	Nie sú zjavné zmeny na lamivudíne okrem klírensu a distribučného objemu, nenaznačujú indukčný efekt nevirapínu na klírens lamivudínu.	Lamivudín a Viramune sa majú užívať súbežne bez úpravy dávky.
Stavudín 30/40 mg BID,	Stavudín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudín C <sub>min</sub> ND Stavudín C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapín: v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami, hladiny ostali nezmenené.	Stavudín a Viramune sa majú užívať súbežne bez úpravy dávky.
Tenofovir 300 mg QD	Pri podávaní spolu s nevirapínom, plazmatické hladiny tenofoviru ostávajú nezmenené.  Plazmatické hladiny nevirapínu nie sú ovplyvnené podávaním tenofoviru.	Tenofovir a Viramune sa majú užívať súbežne bez úpravy dávky.
Zidovudín 100-200 mg TID	Zidovudín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudín C <sub>min</sub> ND Zidovudín C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapín: Zidovudín nemá vplyv na farmakokinetiku nevirapínu.	Zidovudín a Viramune sa majú užívať súbežne bez úpravy dávky.  Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.
<b><i>NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Súčasné podávanie efavirenz s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4), pretože by to mohlo viesť ku prídavnej toxicite a takéto súčasné podávanie nezlepšuje účinnosť nad úroveň iných NNRTI samostatne (výsledky zo štúdie 2NN si pozrite v časti 5.1).
Etravirín	Súbežné použitie etravirínu s nevirapínom môže spôsobiť významné zníženie plazmatických koncentrácií etravirínu a stratu terapeutického účinku etravirínu.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Rilpivirín	Interakcie sa neskúmali.	Súbežné podávanie Viramunu s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>PROTEÁZOVÉ INHIBÍTORE (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (porovnávaný s 300/100 mg bez nevirapínu)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Súčasné podávanie atazanavir/ritonavir s Viramunom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ak sa Viramune súčasne nepodáva s ritonavírom, neodporúča sa podávať súčasne s fosamprenavírom (pozri časť 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir pri podávaní spolu s Viramunom sa má použiť bez úpravy dávky.

Lopinavir/ritonavir (kapsuly) 400/100 mg BID	<u>Dospelí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Zvýšenie dávky lopinaviru/ritonaviru na 533/133 mg (4 kapsuly) alebo 500/125 mg (5 tabliet každá 100/25 mg) dvakrát denne, podávanej s jedlom, sa odporúča v kombinácii s Viramunom. Pri súčasnom podávaní Viramunu s lopinavirom nie je potrebná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir (perorálny roztok) 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID	<u>Pediatrickí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri deťoch sa musí zväžiť zvýšenie dávky lopinaviru /ritonaviru na 300/75 mg/m <sup>2</sup> BID, dvakrát denne, podávanej spolu s jedlom, keď sa používajú v kombinácii s Viramunom, čiastočne aj u pacientov, u ktorých sa očakáva zníženie citlivosti na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapín: Súčasné podávanie nespôsobuje žiadnu klinicky významnú zmenu ritonavirových alebo nevirapínových plazmatických hladín.	Ritonavir a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
Sachinavir/ritonavir	Obmedzené údaje, ktoré sú dostupné o mäkkých želatínových kapsulách sachinaviru podporovaných ritonavikom nepoukazujú na žiadnu klinicky významnú interakciu medzi sachinavirom podporovaným ritonavikom a nevirapínom.	Sachinavir/ritonavir a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Neuskutočnili sa žiadne špecifické  liek-liek  interakčné štúdie. Limitované údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV-infikovaných pacientov naznačujú klinicky nevýznamný 20 % pokles TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>VSTUPNÉ INHIBÍTORE</b>		
Enfuvirtid	Vzhľadom na metabolický profil sa nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi enfuvirtidom a nevirapínom.	Enfuvirtid a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.

Maravirok 300 mg QD	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) porovnaný s predchádzajúcimi kontrolami  Koncentrácie nevirapínu sa nemerali, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Maravirok a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>INHIBÍTORE INTEGRÁZY</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcie sa neštudovali. Kobicistat, inhibitor cytochrómu P450 3A významne inhibuje pečeňové enzýmy, ako aj ďalšie metabolické dráhy. Preto by súbežné podávanie mohlo pravdepodobne viesť k zmenám plazmatických hladín kobicistatu a Viramunu.	Súbežné podávanie Viramunu s elvitegravirom v kombinácii s kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Nie sú dostupné klinické údaje. Vzhľadom na metabolický profil raltegraviru sa neočakávajú žiadne interakcie.	Raltegravir a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg BID	Klaritromycín AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycín C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycín C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klaritromycínu AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolite 14-OH klaritromycínu C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolite 14-OH klaritromycínu C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapín AUC ↑ 1,26 Nevirapín C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapín C <sub>max</sub> ↑ 1,24 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Expozícia klaritromycínu bola výrazne znížená, expozícia metabolitu 14-OH bola zvýšená. Pretože aktívny metabolit klaritromycínu má zníženú účinnosť na <i>Mycobacterium avium</i> -vnútrobunkový komplex, celkový účinok na patogény sa môže zmeniť. Majú sa použiť alternatívy klaritromycínu, ako je azitromycín. Odporúča sa dôsledné sledovanie pečeňových abnormalít.

Rifabutin 150 alebo 300 mg QD	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylriľabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriľabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriľabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)  Zaznamenalo sa klinicky nerelevantné zvýšenie zreteľného klirensu nevirapínu (o 9 %) v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Nezaznamenal sa významný účinok na PK parametre riľabutínu a Viramunu. Riľabutin a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky. Vzhľadom na vysokú vzájomnú variabilitu, niektorí pacienti môžu zažiť veľké zvýšenie pôsobenia riľabutínu a môžu byť tak vystavení vyššiemu riziku toxicity riľabutínu. Preto sa pri súčasnom podávaní musí postupovať opatrne.
Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C <sub>min</sub> ND Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapín AUC ↓ 0,42 Nevirapín C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapín C <sub>max</sub> ↓ 0,50 v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi.	Neodporúča sa súčasné podávanie rifampicínu a Viramunu (pozri časť 4.4). Lekári, ktorí potrebujú liečiť pacientov nakazených aj tuberkulózou a ktorí užívajú Viramune, môžu zvážiť namiesto toho použitie riľabutínu.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Flukonazol 200 mg QD	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Pôsobenie nevirapínu: ↑ 100 % v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi, keď sa nevirapín podával samostatne.	Kvôli riziku zvýšenej expozície Viramunu, je potrebná opatrnosť, keď sú tieto lieky podávané súčasne a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní.
Itrakonazol 200 mg QD	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapín: nebol tu žiadny výrazný rozdiel pri farmakokinetických parametroch nevirapínu.	Keď sa tieto dve liečivá podávajú súčasne, má sa zvážiť zvýšenie dávkovania itrakonazolu.
Ketokonazol 400 mg QD	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Plazmatické hladiny nevirapínu: ↑ 1,15-1,28 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Neodporúča sa súčasné podávanie ketokonazolu a Viramunu (pozri časť 4.4).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA CHRONICKÚ HEPATITÍDU B A C</b>		

Adefovir	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený adefovírom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdii toto potvrdené nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Adefovir neovplyvnil žiadnu z bežných izoforiem CYP, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme liečiv u ľudí a vylučujú sa obličkami. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Adefovir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Entekavir	Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy entekaviru sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Entekavir a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Interferóny (pegylovaný interferón alfa 2a a alfa 2b)	Interferóny nemajú známy účinok na CYP 3A4 ani 2B6. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Interferóny a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Ribavirín	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený ribavirínom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdii toto potvrdené nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 a zo štúdií toxicity nie sú žiadne dôkazy, že ribavirín indukuje pečeneňové enzýmy. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Ribavirín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
Telbivudín	Telbivudín nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom systému enzýmu cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy telbivudínu sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Telbivudín a Viramune sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
<b>ANTACIDÁ</b>		
Cimetidín	Cimetidín: nezistil sa významný účinok na PK parametre cimetidínu.  Nevirapín $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidín a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>ANTITROMBOTIKÁ</b>		



Warfarín	Interakcia medzi nevirapínom a antitrombotikom warfarínom je komplex s potenciálom zvyšovania a znižovania koagulačného času, ak sa podávajú súčasne.	Dôkladný monitoring hladín antikoagulancií je odôvodnený.
<b>ANTIKONCEPCIA</b>		
Depo-medroxyprogesterón acetát (DMPA) 150 mg každé 3 mesiace	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔  Nevirapín AUC ↑1,20 Nevirapín C <sub>max</sub> ↑1,20	Viramune podávaný spolu s DMPA nezmenil jeho supresné účinky na ovuláciu. DMPA a Viramune sa majú podávať súbežne bez úpravy dávky.
Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Perorálna hormonálna antikoncepcia sa u žien, ktoré užívajú Viramune, nemá používať ako výhradná metóda antikoncepcie (pozri časť 4.4). Vhodné dávky hormonálnej antikoncepcie (perorálnych alebo ďalších foriem aplikácie) iných ako DMPA v kombinácii s Viramunom neboli s ohľadom na bezpečnosť alebo účinnosť stanovené.
Noretisteron (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGETIKÁ/OPIOIDY</b>		
Metadón individuálne dávkovanie pacienta	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C <sub>min</sub> ND Metadón C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienti na metadóne, začínajúci terapiu s Viramunom, majú byť monitorovaní pre dôkaz vynechania a dávka metadónu sa má podľa toho upraviť.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
Lubovník bodkovaný	Sérové hladiny nevirapínu môžu byť znížené súčasným použitím rastlinného prípravku s ľubovníkom bodkovaným ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Je to spôsobené indukciou lieku metabolizmu enzýmov a/alebo transportných proteínov ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nemajú kombinovať s Viramunom (pozri časť 4.3). Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, skontrolujte hladinu nevirapínu a ak je to možné hladiny vírusu a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa hladina nevirapínu môže zvýšiť. Dávku Viramunu bude možno potrebné upraviť. Účinok indukcie môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.

#### Ďalšie informácie:

Metabolity nevirapínu: Štúdie, v ktorých sa použili mikrozómy z ľudskej pečene ukázali, že tvorba nevirapínových hydroxylátových metabolitov nebola ovplyvnená prítomnosťou dapsonu, rifabutiínu,

rifampicínu a trimetoprimu/sulfametoxazolu. Ketokonazol a erytromycín významne inhibujú tvorbu nevirapínových hydroxylátových metabolitov.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku nemajú užívať perorálne kontraceptíva ako jedinú metódu kontroly počatia, keďže nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov (pozri časti 4.4 a 4.5).

##### Gravidita

V súčasnosti dostupné údaje o gravidných ženách nenaznačujú malformačnú alebo fetálno/neonatálnu toxicitu. Doteraz nie sú dostupné žiadne ďalšie relevantné epidemiologické údaje. Nebola pozorovaná teratogenita v reprodukčných štúdiách na gravidných potkanoch a králikoch (pozri časť 5.3). Nie sú adekvátne a dobre kontrolované štúdie na gravidných ženách. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nevirapínu gravidným ženám (pozri časť 4.4). Keďže hepatotoxicita sa častejšie vyskytuje u žien s počtom CD4 buniek viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme (50 alebo viac kópií/ml), tieto okolnosti treba brať do úvahy pri rozhodnutí o terapii (pozri časť 4.4). Neexistuje dostatok dôkazov, aby sa potvrdilo, že absencia zvýšeného rizika toxicity pozorovaná u žien, ktoré boli už predtým liečené, a teda začali terapiu nevirapínom v stave nedetekovateľnej vírusovej záťaže (menej než 50 kópií/ml HIV-1 v plazme) a počtom CD4 buniek vyšším ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, sa vzťahuje na gravidné ženy. Všetky randomizované štúdie zaoberajúce sa touto otázkou osobitne vylúčili gravidné ženy. Gravidné ženy boli tiež nedostatočne zastúpené v kohortových štúdiách ako aj v metaanalýzach.

##### Dojčenie

Nevirapín ľahko prechádza placentou a bol zistený v materskom mlieku.

Na zamedzenie rizika postnatálneho prenosu HIV sa odporúča, aby HIV infikované matky nedojčili svoje deti a takisto matky majú prerušiť dojčenie, ak užívajú nevirapín.

##### Fertilita

V reprodukčných toxikologických štúdiách sa pozorovali poruchy fertility u potkanov.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú žiadne špecifické štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť, že počas lieby nevirapínom môžu mať nežiaduce reakcie, ako je únava. Preto sa im má odporučiť, aby boli opatrní pri vedení auta alebo obsluhu stroja. Ak pacienti pociťujú únavu majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozila alebo obsluha stroja.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou Viramunom s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe predtým neliečených pacientov (vrátane úvodného obdobia s okamžitým uvoľňovaním) v klinickej štúdií 1100.1486 (VERxVE) boli ekzantém, nevoľnosť, abnormálne funkčné pečenevé testy, bolesť hlavy, únava, hepatitída, bolesť brucha, hnačka a vysoká teplota. U Viramunu tabliet s predĺženým uvoľňovaním nie sú žiadne nové nežiaduce účinky, ktoré by neboli skoršie identifikované pri Viramune tabletách s okamžitým uvoľňovaním a pri perorálnej suspenzii.

Skúsenosti s nevirapínom po uvedení na trh ukázali, že najzávažnejšími nežiaducimi účinkami sú Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza, závažná hepatitída/zlyhanie pečene a reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami, ako je horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia, spolu s viscerálnymi ťažkosťami, ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia. Prvých 18 týždňov liečby je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje dôkladné monitorovanie (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Hlásili sa nasledovné nežiaduce reakcie v súvislosti s podávaním Viramunu tabliet s predĺženým uvoľnením. Frekvencie uvedené nižšie sa zakladajú na odhadovaných pomeroch incidencií nežiaducich účinkov pozorovaných po Viramune s okamžitým uvoľňovaním (úvodné obdobie, tabuľka 1) a po Viramune s predĺženým uvoľňovaním (fáza randomizácie/udržiavacia fáza, tabuľka 2) v skupinách klinickej štúdie 1100.1486 s 1 068 pacientmi vystavenými účinku Viramunu ako súčasť hlavnej liečby tenofovirom/emtricitibínom.

Frekvencia je definovaná s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Tabuľka 1: Úvodné obdobie s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním**

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Menej časté            granulocytopénia  
Zriedkavé             anémia

#### *Poruchy imunitného systému*

Menej časté            precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky),  
reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, anafylaktická  
reakcia

#### *Poruchy nervového systému*

Časté                    bolesť hlavy

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté                    bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka  
Menej časté            vracanie

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Menej časté            žltáčka, fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná)  
Zriedkavé             hepatitída (vrátane závažnej a život ohrozujúcej hepatotoxicity) (0,09 %)

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Časté                    ekzantém (6,7 %)  
Menej časté            Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktoré môžu byť  
smrteľné) (0,2 %), angioedém, žihľavka

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Menej časté            bolesť kĺbov, bolesť svalov

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté                    únava, pyrexia

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Menej časté            abnormálne funkčné pečeňové testy (zvýšená hladina alanínaminotransferázy,  
zvýšené transaminázy, zvýšené aspartátaminotransferázy, zvýšené  
gammaglutamyltransferázy, zvýšené pečeňové enzýmy; hypertransaminazémia),  
znížená hladina fosforu v krvi, zvýšený tlak krvi

### **Tabuľka 2: Udržiavacia fáza s Viramunom s predĺženým uvoľňovaním**

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Menej časté            anémia, granulocytopénia

#### *Poruchy imunitného systému*

Menej časté precitlivosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky), reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, anafylaktická reakcia

#### *Poruchy nervového systému*

Časté bolesť hlavy

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Časté hepatitída (vrátane závažnej a život ohrozujúcej hepatotoxicity) (1,6 %)

Menej časté žltáčka, fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná)

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Časté ekzantém (5,7 %)

Menej časté Stevenson-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktoré môžu byť smrteľné) (0,6 %), angioedém, žihľavka

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Menej časté bolesť kĺbov, bolesť svalov

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté únava

Menej časté pyrexia

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Menej časté abnormálne funkčné pečeňové testy (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšené transaminázy, zvýšené aspartátaminotransferázy, zvýšené gammaglutamyltransferázy, zvýšené pečeňové enzýmy; hypertransaminazémia), znížená hladina fosforu v krvi, zvýšený tlak krvi

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie sa identifikovali i v iných štúdiách s nevirapínom alebo pri sledovaní po uvedení lieku na trh, no nepozorovali sa v randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdií 1100.1486. Keďže sa granulocytopenia, reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými symptómami, anafylaktická reakcia, žltáčka, fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná), urtikária, znížený fosfor v krvi a zvýšený tlak krvi počas úvodnej fázy liečby Viramune s okamžitým uvoľňovaním nepozorovali v štúdií 1100.1486, kategória frekvencie výskytu sa určila podľa štatistického výpočtu na základe celkového počtu pacientov, ktorí užívali nevirapín s okamžitým uvoľňovaním v úvodnej fáze randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie 1100.1486 (n=1 068).

Obdobne, keďže sa anémia, granulocytopenia, anafylaktická reakcia, žltáčka, Stevenson-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktoré môžu byť smrteľné), angioedém, znížená hladina fosforu v krvi a zvýšený tlak krvi počas udržiavacej fázy liečby Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním nepozorovali v štúdií 1100.1486, kategória frekvencie výskytu sa určila podľa štatistického výpočtu na základe celkového počtu pacientov, ktorí užívali nevirapín s predĺženým uvoľňovaním v udržiavacej fáze randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie 1100.1486 (n=505).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Nasledovné nežiaduce reakcie sa tiež hlásili keď sa nevirapín používal v kombinácii s inými antiretrovírusovými činidlami: pankreatitída, periférna nefropatia a trombocytopenia. Tieto nežiaduce reakcie sú často spojené s inými antiretrovírusovými činidlami, ich výskyt sa môže

očakávať, keď sa nevirapín používa s inými činiteľmi a je nepravdepodobné, že tieto nežiaduce reakcie sú následkom liečby nevirapínom. Syndrómy pečenevo-obličkového zlyhania sú hlásené zriedkavo.

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Hlásili sa prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### *Koža a podkožné tkanivá*

Veľmi častou klinickou toxicitou nevirapínu je ekzantém.

Ekzantémy sú zvyčajne mierne až stredne závažné, makulopapulárne erytematózne kožné erupcie, ktoré môžu, ale nemusia svrbieť, lokalizované na trupe, tvári a končatinách. Zaznamenala sa precitlivosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému a urtikárie). Ekzantémy sa objavujú samostatne alebo v súvislosti s reakciou vyvolanou liekom, s eozinofíliou a systémovými príznakmi charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami, ako sú horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami, ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia.

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie sa objavili u pacientov liečených nevirapínom, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). Zaznamenali sa fatálne prípady SJS, TEN a reakcie vyvolanej liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi. Väčšina ťažkých ekzantémov sa vyskytla počas prvých 6 týždňov liečby a niektoré si vyžadovali hospitalizáciu, u jedného pacienta si vyžiadali chirurgický zásah (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdií 1100.1486 (VERxVE) pacienti predtým neliečení antiretrovírotikami dostali úvodnú dávku Viramunu 200 mg s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne počas 14 dní (n=1 068) a potom boli randomizovaní na užívanie Viramunu 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne alebo na Viramune 400 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. Všetci pacienti dostali tenofovir + emtricitabín ako základnú liečbu. Údaje o bezpečnosti zahŕňajú všetky návštevy pacienta až do času, keď posledný pacient ukončil 144. týždeň v klinickej štúdií. Sú tu zahrnuté aj údaje o bezpečnosti z návštev pacienta v predĺženej otvorenej fáze po 144. týždni (do ktorej mohli vstúpiť pacienti z ktorejkoľvek liečebnej skupiny, ktorí ukončili 144. týždňovú zaslepenú fázu). Závažný alebo život ohrozujúci exantém považovaný ako súvisiaci s liečbou nevirapínom sa vyskytol u 1,1 % pacientov počas úvodného obdobia s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním. Závažný exantém sa vyskytol u 1,4 % v skupine s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním a u 0,2 % v skupine s Viramunom s predĺženým uvoľňovaním počas randomizovanej fázy. Počas randomizovanej fázy tejto štúdie sa nehlásili žiadne život ohrozujúce príhody exantému (4. stupňa) považované za súvisiace s Viramunom. V štúdií sa hlásilo šesť prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, no jeden zo všetkých sa vyskytol počas prvých 30 dní liečby nevirapínom.

V štúdií 1100.1526 (TRANxITION) pacienti s Viramunom 200 mg s okamžitým uvoľňovaním liečení dvakrát denne minimálne 18 týždňov boli randomizovaní na užívanie Viramunu 400 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne (n=295) alebo na pokračovanie liečby s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním (n=148). V tejto štúdií sa ani v jednej liečebnej skupine nepozoroval stupeň 3 alebo 4 exantému.

## Pečeň a žlčové cesty

Najčastejšie pozorované abnormality laboratórných testov sú zvýšenia vo funkčných pečeňových testoch (LFT) zahŕňajúcich ALT, AST, GGT, celkový bilirubín a alkalickú fosfatázu. Najčastejšie sú asymptomatické zvýšenia hladín GGT. Zaznamenali sa prípady žltacky. Taktiež u pacientov liečených nevirapínom boli zaznamenané prípady hepatitídy (ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy).

Najlepšou predpoveďou závažnej pečeňovej príhody bola zvýšená východisková hodnota testov pečeňových funkcií. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje dôkladný monitoring (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdií 1100.1486 (VERxVE) pacienti predtým neliečení dostali úvodnú dávku Viramunu 200 mg s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne počas 14 dní a potom boli randomizovaní na užívanie Viramunu 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne alebo na Viramune 400 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. Všetci pacienti dostali tenofovir + emtricitabín ako základnú liečbu. Boli zaradení pacienti s počtami CD4 < 250 buniek/mm<sup>3</sup> u žien a < 400 buniek/mm<sup>3</sup> u mužov. V tejto klinickej štúdií boli prospektívne zozbierané údaje o potenciálnych symptómoch pečeňových udalostí. Údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky návštevy pacientov až do času posledného pacientovho ukončenia 144. týždňa štúdie. Incidencia symptomatických pečeňových udalostí počas úvodného obdobia s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním bola 0,5 %. Po úvodnom období bola incidencia symptomatických pečeňových udalostí 2,4 % v skupine s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním a 1,6 % v skupine s Viramunom s predĺženým uvoľňovaním. Celkovo bola u zaradených mužov a žien v VERxVE porovnateľná incidencia symptomatických pečeňových udalostí.

V štúdií 1100.1526 (TRANxITION) sa v ani jednej liečebnej skupine nepozoroval žiaden stupeň 3 alebo 4 klinických pečeňových udalostí.

### Pediatrická populácia

Na základe skúseností z klinickej štúdie s Viramunom tablety s okamžitým uvoľňovaním a perorálnou suspenziou s 361 pediatrickými pacientmi, z ktorých väčšina dostávala kombinovanú liečbu s ZDV alebo/a ddI, najčastejšie nežiaduce príhody súvisiace s nevirapínom boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých. Veľmi často bola u detí pozorovaná granulocytopénia. V otvorenej klinickej štúdií (ACTG 180) u 5/37 (13,5 %) pacientov sa vyskytla granulocytopénia vyhodnotená ako súvisiaca s liekom. V ACTG 245, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, frekvencia závažnej granulocytopénie súvisiacej s liekom bola 5/305 (1,6 %). V tejto populácii sa hlásili ojedinelé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo Stevensov-Johnsonov/toxický epidermálny prechodný nekrolytický syndróm.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní nevirapínom. Boli zaznamenané prípady predávkovania Viramunom s okamžitým uvoľňovaním v dávkach od 800 do 6000 mg na deň do 15 dní. U pacientov sa objavil edém, uzlovitý erytém, únava, horúčka, bolesť hlavy, nespavosť, nauzea, pulmonárne infiltráty, ekzantém, závrat, vracanie, zvýšenie transamináz a zníženie hmotnosti. Všetky tieto účinky ustúpia prerušením podávania nevirapínu.

### Pediatrická populácia

Bol hlásený jeden prípad masívneho náhodného predávkovania u novorodenca. Požitá dávka bola 40-násobok odporúčanej dávky 2 mg/kg/deň. Zistila sa mierna izolovaná neutropénia a hyperlaktatémia, ktoré spontánne vymizli v priebehu jedného týždňa bez akýchkoľvek klinických

komplikácií. Po roku bol vývoj dieťaťa stále normálny.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), ATC kód J05AG01.

#### Mechanizmus účinku

Nevirapín je NNRTI (nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy) pre HIV-1. Nevirapín je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibičný účinok na HIV-2 reverznú transkriptázu alebo na eukaryotické DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alebo  $\delta$ .

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Nevirapín mal strednú hodnotu  $EC_{50}$  (50 % inhibičnej koncentrácie) 63 nM oproti skupine M HIV-1 izolátov zo štepov A, B, C, D, F, G a H, a cirkulujúcim rekombinantným formám (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG a CRF12\_BF replikujúcim sa v ľudských embryonálnych obličkových bunkách 293. V skupine 2 923 najmä klinických izolátov subtypu B HIV-1 bola stredná hodnota  $EC_{50}$  90 nM. Podobné  $EC_{50}$  hodnoty sa získali pri meraní antivírusovej aktivity nevirapínu v periférnych mononukleárných krvných bunkách, v makrofágoch získaných z monocytov alebo lymfoblastoidných bunkových línii. Nevirapín nemal antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre oproti izolátom zo skupiny O HIV-1 alebo HIV-2.

Nevirapín v kombinácii s efavirenzom *in vitro* vykazoval silnú antagonistickú anti-HIV-1 aktivitu (pozri časť 4.5) a zosilnil antagonizmus s proteázovým inhibítomom ritonavírom alebo kombinovaným inhibítomom enfuvirtidom. Nevirapín vykazoval zosilnenú synergickú anti-HIV-1 aktivitu v kombinácii s proteázovými inhibítormi amprenavírom, atazanavírom, indinavírom, lopinavírom, sachinavírom, tipranavírom a NRTIs abakavirom, didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom a zidovudínom. Anti-HIV-1 aktivita nevirapínu sa *in vitro* antagonizovala anti-HBV liekom adefovir a anti-HCV liekom ribavirín.

#### Rezistencia

V bunkovej kultúre sa objavili HIV-1 izoláty so zníženou vnímavosťou (100- až 250-násobne) na nevirapín. Genotypové analýzy ukázali mutácie u HIV-1 RT na génoch Y181C a/alebo V106A v závislosti od vírusového kmeňa a použitých bunkových línii. Čas vývoja rezistencie na nevirapín v bunkovej kultúre nebol zmenený, keď výber zahŕňal nevirapín v kombinácii s mnohými inými NNRTI.

Genotypové analýzy izolátov u pacientov predtým neliečených antiretrovirotikami a s virologickým zlyhaním (n=71), užívajúcich nevirapín jedenkrát denne (n=25) alebo dvakrát denne (n=46) v kombinácii s lamivudínom a stavudínom počas 48 týždňoch ukázali, že izoláty z 8/25 a 23/46 pacientov, obsahujú 1 alebo viac z nasledovných NNRTI substitúcií spojených s rezistenciou, v poradí: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Genotypová analýza izolátov sa vykonala s 86 predtým neliečenými pacientmi antiretrovirotikami, ktorí ukončili štúdiu VERxVE (1100.1486) po virologickom zlyhaní („rebound“, čiastočná reakcia) alebo z dôvodu nežiaducej udalosti alebo, ktorí mali prechodne zvýšenú vírusovú záťaž počas priebehu štúdie. Analýza týchto vzoriek pacientov, ktorí dostávali Viramune s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne alebo Viramune s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne v kombinácii s tenofovirom a emtricitabínom ukázala, že izoláty z 50 pacientov obsahovali rezistentné mutácie očakávané na základe režimu s nevirapínom. Z týchto 50 pacientov, sa u 28 vyvinula rezistencia na efavirenz a u 39 sa vyvinula rezistencia na etravirín (najfrekvencovanejšie vznikajúca

rezistentná mutácia bola Y181C). Neboli rozdiely na základe užitej liekovej formy (s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne alebo s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne).

Pozorované mutácie pri zlyhaní boli tie, ktoré sa očakávali na základe režimu s nevirapínom. Pozorovali sa dve nové substitúcie na kodónoch predtým spojené s rezistenciou na nevirapín: jeden pacient s Y181I v skupine s Viramunom s predĺženým uvoľňovaním a jeden pacient s Y188N v skupine s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním; rezistencia na nevirapín sa potvrdila prostredníctvom fenotypu.

#### Skrížená rezistencia

*In vitro* sa pozoroval rýchly výskyt reťazcov HIV, ktoré sú skrížene rezistentné na NNRTI. Skrížená rezistencia na efavirenz sa predpokladá po virologickom zlyhaní nevirapínu. Podľa výsledkov testovania rezistencie sa následne môže použiť liečebný režim s etravirinom. Skrížená rezistencia medzi nevirapínom a buď inhibítormi HIV proteáz, inhibítormi HIV integrázy alebo HIV vstupnými inhibítormi nie je pravdepodobná, pretože cieľové enzýmy sú rozdielne. Podobne možnosť skríženej rezistencie medzi nevirapínom a NRTI je nízka, pretože molekuly majú rozličné väzobné miesta na reverznej transkriptáze.

#### Klinické výsledky

Viramune bol hodnotený u predtým neliečených aj u liečených pacientov.

#### Klinické štúdie s tabletami s predĺženým uvoľňovaním

Klinická účinnosť Viramunu tabliet s predĺženým uvoľňovaním je založená na údajoch z 48-týždňovej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, dvoj-modelovej klinickej štúdie fázy III (VERxVE – štúdia 1100.1486) s pacientmi predtým neliečenými a z údajov z 24-týždňovej, randomizovanej, otvorenej klinickej štúdie s pacientmi, ktorí prechádzali z Viramunu tabliet s okamžitým uvoľňovaním podávaného dvakrát denne na Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním podávaný jedenkrát denne (TRANxITION – štúdia 1100.1526).

#### *Pacienti predtým neliečení*

VERxVE (štúdia 1100.1486) je štúdia fázy III, v ktorej predtým neliečení pacienti dostali Viramune 200 mg s okamžitým uvoľňovaním jedenkrát denne počas 14 dní a potom boli randomizovaní buď na užívanie Viramunu 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne alebo na Viramune 400 mg predĺžené uvoľňovanie jedenkrát denne. Všetci pacienti dostali tenofovir + emtricitabín ako základnú liečbu. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou skríningu hladiny HIV-1 RNA ( $\leq 100\,000$  kópií/ml a  $> 100\,000$  kópií/ml). Vybraté demografické a východiskové charakteristiky ochorenia sú uvedené v Tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia v štúdiu 1100.1486**

	<b>Viramune s okamžitým uvoľňovaním n=508*</b>	<b>Viramune s predĺženým uvoľňovaním n=505</b>
<b>Pohlavie</b>		
- Muž	85 %	85 %
- Žena	15 %	15 %
<b>Rasa</b>		
- Biela	74 %	77 %
- Čierna	22 %	19 %
- Ázijská	3 %	3 %



- Iné**	1 %	2 %
<b>Oblasť</b>		
- Severná Amerika	30 %	28 %
- Európa	50 %	51 %
- Latinská Amerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
<b>Východisková plazmatická hodnota HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> kópií/ml)</b>		
- Priemer (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
<b>Východisková hodnota počtu CD4 (bunky/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Priemer (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 podtyp</b>		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

\* Zahŕňa 2 pacientov, ktorí boli randomizovaní no nikdy nedostali zaslepené lieky.

\*\* Zahŕňa amerických indiánov/rodených Aljaščanov a ostrovčanov z Havaja/Pacifiku.

Tabuľka 2 popisuje výsledky v štúdiu VERxVE (1100.1486) v 48. týždni. Tieto výsledky zahŕňajú všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní po 14-dňovom úvodnom období s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním a dostali minimálne jednu dávku zaslepeného skúšaného lieku.

**Tabuľka 2: Výsledky v štúdiu 1100.1486 v 48. týždni\***

	<b>Viramune s okamžitým uvoľňovaním n=506</b>	<b>Viramune s predĺženým uvoľňovaním n=505</b>
Odpovedajúci na virologickú liečbu (HIV-1 RNA < 50 kópie /ml)	75,9 %	81,0 %
Virologické zlyhanie	5,9 %	3,2 %
- Nikdy nepotlačené v priebehu 48 týždňov	2,6 %	1,0 %
- „Rebound“	3,4 %	2,2 %
Vysadenie lieku pred 48. týždňom	18,2 %	15,8 %
- Smrť	0,6 %	0,2 %
- Nežiaduce udalosti	8,3 %	6,3 %
- Iné**	9,3 %	9,4 %

\* Zahŕňa pacientov, ktorí dostali minimálne jednu dávku zaslepeného lieku po randomizácii. Pacienti, ktorí ukončili liečbu počas úvodného obdobia sú vyradení.

\*\* Zahŕňa vynechané následné sledovanie, odsúhlasené vysadenie, non-compliance, nedostatočnú účinnosť, graviditu a iné.

V 48. týždni bola priemerná zmena východiskových hodnôt v počte CD4 buniek 184 buniek /mm<sup>3</sup> v skupine, ktorá dostávala Viramune s okamžitým uvoľňovaním a 197 buniek/mm<sup>3</sup> v skupine, ktorá dostávala Viramune s predĺženým uvoľňovaním.

Tabuľka 3 ukazuje výsledky zo štúdie 1100.1486 v 48. týždni (po randomizácii) podľa východiskovej hodnoty vírusovej záťaž.

**Tabuľka 3: Výsledky zo štúdie 1100.1486 v 48. týždni podľa východiskovej hodnoty vírusovej záťaže\***

	Počet s odpoveďou/celkový počet (%)		Rozdiel v % (95 % CI)
	Viramune s okamžitým uvoľňovaním	Viramune s predĺženým uvoľňovaním	
Východisková hodnota stupňa vírusovej záťaže HIV-1 (kópie/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100 000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6, 11,1)
<b>Celkovo</b>	<b>384/506 (75,9 %)</b>	<b>409/505 (81,0 %)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\* Zahŕňa pacientov, ktorí dostali minimálne jednu dávku zaslepeného lieku po randomizácii. Pacienti, ktorí ukončili liečbu počas úvodného obdobia sú vyradení.

\*\* Založené na Cochranovej štatistike s kontinuitou opráv pre rozdielne výpočty

Celkové percento odpovedajúcich na liečbu pozorované v klinickej štúdií 1100.1486 (zahŕňajúce úvodné obdobia) bez ohľadu na liekovú formu je 793/1 068=74,3 %. Menovateľ 1 068 zahŕňa 55 pacientov, ktorí ukončili liečbu počas úvodného obdobia a dvoch randomizovaných pacientov, no nikdy neliečených randomizovanou dávkou. Čitateľ 793 je počet pacientov, ktorí odpovedali na liečbu v 48. týždni (z liečebnej skupiny s okamžitým uvoľňovaním 384 a z liečebnej skupiny s predĺženým uvoľňovaním 409).

*Lipidy, zmeny z východiskových hodnôt*

Zmeny lipidov na lačno z východiskových hodnôt sú uvedené v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Súhrn laboratórnych hodnôt lipidov pri východiskovom stave (skrínungu) a v 48. týždni štúdie 1100.1486**

	Viramune s okamžitým uvoľňovaním			Viramune s predĺženým uvoľňovaním		
	Východisková hodnota (priemer) n=503	48. týždeň (priemer) n=407	Percento zmeny* n=406	Východisková hodnota (priemer) n=505	48. týždeň (priemer) n=419	Percento zmeny* 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
Celkový cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Celkový cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceridy (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\* Percento zmeny je medián zmien u pacienta z východiskových hodnôt pre pacientov s obidvoma hodnotami, východiskovou hodnotou aj 48. týždňom a nie je to jednoduchý rozdiel priemerných východiskových hodnôt a hodnôt v 48. týždni.

*Pacienti prestavení z Viramunu s okamžitým uvoľňovaním na Viramune s predĺženým uvoľňovaním* TRANxITION (štúdia 1100.1526) je štúdia fázy III, ktorá hodnotila bezpečnosť a protívirusovú aktivitu u pacientov, ktorí boli prestavení z Viramunu s okamžitým uvoľňovaním na Viramune s predĺženým uvoľňovaním. V tejto otvorenej štúdií 443 pacientov už na protívirusovom režime, ktorý obsahoval Viramune 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml bolo randomizovaných v pomere 2:1 na Viramune 400 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo na Viramune 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne. Približne polovica pacientov mala tenofovir + emtricitabín ako základnú liečbu, ostatní pacienti dostávali abakavir sulfát + lamivudín alebo zidovudín + lamivudín. Približne polovica pacientov mala pred vstupom do

klinickej štúdie 1100.1526 minimálne 3 roky predchádzajúcu expozíciu Viramunu s okamžitým uvoľňovaním.

V 24. týždni po randomizácii v štúdiu TRANxITION 92,6 % pacientov dostávalo Viramune 200 mg s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne a 93,6 % pacientov dostávalo Viramune 400 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, naďalej mali HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

### Pediatrická populácia

Výsledky 48-týždňovej analýzy štúdie BI 1100.1368 z Južnej Afriky potvrdili, že dávky nevirapínu v skupinách s dávkou 4/7 mg/kg a 150 mg/m<sup>2</sup> boli dobre tolerované a účinné v liečbe detí a dospievajúcich, ktorí predtým nepodstúpili antiretrovírusovú liečbu. V priebehu 48. týždňa sa u oboch dávkovacích skupín zaznamenalo výrazné zlepšenie v percentuálnom hodnotení buniek CD4+. Okrem toho boli oba dávkovacie režimy účinné v znižovaní vírusovej záťaže. V tejto 48-týždňovej štúdiu sa v oboch dávkovacích skupinách nezaznamenali žiadne neočakávané zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia:

Farmakokinetika nevirapínu sa skúmala v štúdiu s jednorazovou dávkou (klinická štúdia 1100.1485) Viramunu s predĺženým uvoľňovaním u 17 zdravých dobrovoľníkov. Relatívna biologická dostupnosť nevirapínu po podaní jednej 400 mg Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s dvoma 200 mg Viramune tabletami s okamžitým uvoľňovaním bola približne 75 %. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia nevirapínu bola 2 060 ng/ml nameraná v priemere 24,5 hodiny po podaní 400 mg Viramune tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Farmakokinetika Viramunu s predĺženým uvoľňovaním sa skúmala aj vo farmakokinetickej štúdiu s opakovaným podávaním (klinická štúdia 1100.1489) s 24 pacientmi infikovanými HIV-1, ktorí boli prestavení z chronickej liečby Viramunom s okamžitým uvoľňovaním na Viramune s predĺženým uvoľňovaním. AUC<sub>0-24,ss</sub> a C<sub>min,ss</sub> nevirapínu merané po 19 dňoch po podávaní Viramunu 400 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne na lačno boli približne 80 % a 90 % AUC<sub>0-24,ss</sub> a C<sub>min,ss</sub> nameraných u pacientov, ktorí dostali Viramune 200 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne. Geometrický priemer C<sub>min,ss</sub> nevirapínu bol 2 770 ng/ml.

Ak sa Viramune s predĺženým uvoľňovaním podával s jedlom s vysokým obsahom tuku AUC<sub>0-24,ss</sub> a C<sub>min,ss</sub> nevirapínu boli približne 94 % a 98 % AUC<sub>0-24,ss</sub> a C<sub>min,ss</sub> nameraných u pacientov, ktorí dostali Viramune tablety s okamžitým uvoľňovaním. Farmakokinetické rozdiely nevirapínu pozorované pri podávaní Viramunu tabliet s predĺženým uvoľňovaním v podmienkach na lačno alebo v stave nasýtenia sa nepovažujú za klinicky významné. Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Niektorí pacienti hlásili výskyt zvyškov v stolici, ktoré sa môžu podobat' neporušeným tabletám. Na základe doteraz dostupných údajov sa nepreukázalo, že by to malo vplyv na terapeutickú odozvu.

Distribúcia: Nevirapín je lipofilný a pri fyziologickom pH je v podstate neionizovaný. Po vnútrožilovom podaní zdravým dospelým bol distribučný objem nevirapínu (V<sub>dss</sub>) 1,21±0,09 l/kg, z čoho vyplýva, že nevirapín sa u ľudí široko distribuuje. Nevirapín rýchlo prechádza placentou a prechádza do materského mlieka. Nevirapín sa asi zo 60 % viaže na plazmatické bielkoviny v rozsahu plazmatických koncentrácií 1-10 µg/ml. Koncentrácie nevirapínu v ľudskej cerebrospinálnej tekutine (n=6) boli 45 % (±5 %) koncentrácií v plazme; tento pomer je približne rovnaký k časti, ktorá sa neviaže na plazmatickú bielkovinu.

Biotransformácia a eliminácia: Štúdie *in vivo* u ľudí a štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že nevirapín sa extenzívne biotransformuje cez cytochrómový P450 (oxidačný) metabolizmus na niekoľko hydroxylátových metabolitov. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že oxidačný metabolizmus nevirapínu sa primárne prenáša cytochrómovým P450 izozómom zo skupiny CYP3A, hoci ďalšie izozómy môžu mať druhotnú úlohu. Vo veľkej štúdiu

zameranej na pomer rovnováhy a vylučovania u ôsmich zdravých dobrovoľníkov mužov, ktorí dostávali na udržanie rovnovážneho stavu nevirapínu 200 mg dvakrát denne po jednorazovej 50 mg dávke <sup>14</sup>C-nevirapínu, bolo zistené približne 91,4±10,5 % rádioaktívnej dávky, v moči (81,3±11,1 %) čo reprezentuje primárnu cestu vylučovania v porovnaní so stolicou (10,1±1,5 %). Viac než 80 % rádioaktivity v moči tvoril glukuronid konjugovaný s hydroxylátovými metabolitmi. Takže cytochrómový P450 metabolizmus, konjugácia glukuronidu a vylučovanie glukuronizovaných metabolitov močom predstavujú základnú cestu biotransformácie a vylučovania nevirapínu u ľudí. Len malú časť (< 5 %) rádioaktivity v moči (predstavujúcu < 3 % celkovej dávky) tvorila pôvodná zlúčenina; takže renálna exkrécia hrá menšiu úlohu pri vylučovaní pôvodnej zlúčeniny.

Ukázalo sa, že nevirapín je induktor metabolických enzýmov, ako je hepatický cytochróm P450. Farmakokinetika autoindukcie je charakterizovaná približne 1,5- až 2-násobným zvýšením dokázaného perorálneho klírensu nevirapínu, s pokračujúcou liečbou od jednorazovej dávky do 2-4 týždňov pri denných dávkach 200-400 mg. Autoindukcia má tiež za následok zodpovedajúci pokles v terminálnej fáze polčasu nevirapínu v plazme od približne 45 hodín (jednorazová dávka) do približne 25-30 hodín po viacnásobných dávkach 200-400 mg/deň.

*Porucha funkcie obličiek:* Farmakokinetika jednorazovej dávky nevirapínu s okamžitým uvoľňovaním bola porovnávaná u 23 pacientov s buď miernou ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), stredne ťažkou ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) alebo ťažkou renálnou dysfunkciou ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), renálnym poškodením a konečnou fázou renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúcim si dialýzu a u 8 pacientov s normálnou renálnou funkciou ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Výsledkom renálneho poškodenia (mierne, stredne ťažké, ťažké) bola nevýznamná zmena vo farmakokinetike nevirapínu. Avšak pacienti s ESRD vyžadujúci si dialýzu preukázali 43,5 % redukciu v AUC nevirapínu po 1-týždňovej dobe pôsobenia. V plazme bola tiež akumulácia nevirapínových hydroxy-metabolitov. Výsledky naznačujú, že doplnková terapia nevirapínom u dospelých s ďalšou 200 mg tabletou s okamžitým uvoľňovaním po každej dialýze by pomohla kompenzovať účinky dialýzy na klírens nevirapínu. Ináč sa u pacientov s  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min nevyžaduje úpravu dávkovania nevirapínu. U pediatrických pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí sa podrobujú dialýze, sa odporúča, aby pacienti po každej dialyzačnej liečbe dostali ďalšiu dávku Viramunu perorálnej suspenzie alebo tabliet s okamžitým uvoľňovaním, ktoré predstavujú 50 % odporúčanej dennej dávky Viramunu perorálnej suspenzie alebo tabliet s okamžitým uvoľňovaním, čo môže pomôcť vykompenzovať účinky dialýzy na klírens nevirapínu. Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním sa u pacientov s dysfunkciou obličiek neskúmali a u nich sa má použiť Viramune s okamžitým uvoľňovaním.

*Porucha funkcie pečene:* Bola uskutočnená štúdia rovnovážneho stavu porovnávajúca 46 pacientov s miernou (n=17; Ishak Score 1-2) stredne ťažkou (n=20; Ishak Score 3-4) alebo závažnou (n=9; Ishak Score 5-6, Child Pugh A v 8 pts., pre 1 Child-Pugh score nie je použiteľné) fibrózou pečene ako mierou poškodenia pečene.

Sledovaní pacienti dostávali antiretrovirovú liečbu obsahujúcu Viramune 200 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne aspoň 6 týždňov pred farmakokinetickým vzorkovaním, s priemerným trvaním liečby 3,4 rokov. V tejto štúdií sa farmakokinetická dispozícia opakovanej dávky nevirapínu a piatich oxidačných metabolitov nemenila.

Avšak približne 15 % týchto pacientov s fibrózou pečene malo najnižšie koncentrácie nevirapínu nad 9 000 ng/ml (2-násobok zvyčajného priemeru minimálnej koncentrácie). Pacienti s poškodením pečene majú byť pozorne sledovaní, aby sa dokázala toxicita indukovaná liekom.

Vo farmakokinetickej štúdií HIV-negatívnych pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) pri jednorazovej dávke Viramunu 200 mg tabliet s okamžitým uvoľňovaním bol pozorovaný značný nárast AUC nevirapínu u jedného Child-Pugh B pacienta s ascitom čo naznačuje, že u pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a ascitom môže byť riziko nahromadenia nevirapínu v systémovom obehu. Nakoľko nevirapín indukuje svoj vlastný metabolizmus pri opakovanom dávkovaní, táto štúdia jednorazovej dávky nemusí odrážať dopad poškodenia pečene na farmakokinetiku opakovanej dávky (pozri časť 4.4). Viramune tablety

s predĺženým uvoľňovaním sa u jedincov s poškodením funkcie pečene nehodnotili a u nich sa má použiť Viramune s okamžitým uvoľňovaním.

#### *Pohlavie*

Do medzinárodnej 2NN štúdie s Viramunom s okamžitým uvoľňovaním bola zahrnutá populačná farmakokinetická podštúdia s 1 077 pacientmi, vrátane 391 žien. Pacienti ženského pohlavia preukázali o 13,8 % nižší klírens nevirapínu než pacienti mužského pohlavia. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky relevantný. Nakoľko ani telesná hmotnosť ani Body Mass Index (BMI) nemali vplyv na klírens nevirapínu, vplyv pohlavia sa nedá vysvetľovať telesnou veľkosťou.

Vplyvy pohlavia na farmakokinetiku Viramunu s predĺženým uvoľňovaním sa skúmali v klinickej štúdií 1100.1486. Ženské pacientky mali sklon mať vyššie (približne o 20–30 %) minimálne koncentrácie v oboch liečebných skupinách aj pri Viramune s predĺženým uvoľňovaním aj pri Viramune s okamžitým uvoľňovaním.

#### *Starší pacienti*

Zdá sa, že farmakokinetika nevirapínu dospelých infikovaných HIV-1 sa nemení vekom (rozsah 18-68 rokov). U pacientov nad 65 rokov sa nevirapín špeciálne neskúmal. Černošskí pacienti (n=80/skupina) v klinickej štúdií 1100.1486 vykazovali približne o 30 % vyššie minimálne koncentrácie než beloší pacienti (250-325 pacientov/skupina) v oboch liečebných skupinách aj pri Viramune s okamžitým uvoľňovaním aj pri Viramune s predĺženým uvoľňovaním počas 48 týždňov liečby 400 mg/den.

#### *Pediatrická populácia*

Údaje týkajúce sa farmakokinetiky nevirapínu sú získané z dvoch významných zdrojov: 48 týždňovej pediatrickej klinickej štúdie v Južnej Afrike (BI 1100.1368) zahŕňajúcej 123 HIV-1 pozitívnych, antiretrovirusovo neliečených pacientov od 3 mesiacov do 16 rokov; a konsolidovanej analýzy piatich protokolov Pediatrických AIDS klinicko-štúdijských skupín (PACTG) zahŕňajúcich 495 pacientov od 14 dní do 19 rokov.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientov (vekový rozsah 0,77-13,7 rokov) v skupine, ktorá dostávala vzorky ukazujú, že klírens nevirapínu zvyšujúci sa so stúpajúcim vekom je istým spôsobom v súlade so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Pri dávkovaní nevirapínu 150 mg/m<sup>2</sup> BID (po dvoch úvodných týždňoch užívania 150 mg/m<sup>2</sup> QD) bol geometrický priemer alebo priemer minimálnych koncentrácií nevirapínu medzi 4-6 µg/ml (tak ako bol cieľ z údajov dospelých). Okrem toho, sledované minimálne hodnoty koncentrácií nevirapínu boli porovnateľné medzi týmito dvoma metódami.

Konsolidované analýzy protokolov 245, 356, 366, 377 a 403 Pediatrických AIDS klinicko-štúdijských skupín (PACTG) umožnili zhodnotenie pediatrických pacientov mladších ako 3 mesiace (n=17) zahrnutých v týchto PACTG štúdiách. Sledované plazmatické koncentrácie nevirapínu boli v rámci rozsahu koncentrácií sledovaných u dospelých a zvyšku pediatrickej populácie, ale boli viac variabilné medzi pacientmi, najmä v druhom mesiaci veku.

Farmakokinetika Viramunu s predĺženým uvoľňovaním sa hodnotila v klinickej štúdií 100.1518. Osemdesiatpäť pacientov (3 až < 18 rokov) dostalo dávku Viramunu s okamžitým uvoľňovaním upravenú podľa telesnej hmotnosti alebo plochy telesného povrchu počas minimálne 18 týždňov a potom boli prestavení na Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním (2 x 100 mg, 3 x 100 mg alebo 1 x 400 mg jedenkrát denne) v kombinácii s inými antiretrovirotikami počas 10 dní. Pozorovaný geometrický priemer pomerov  $C_{min,ss}$  a  $AUC_{ss}$  Viramunu s predĺženým uvoľňovaním voči Viramunu s okamžitým uvoľňovaním bol ~90 % s 90 % intervalmi spoľahlivosti v rámci 80 %-125 %; pomer  $C_{max,ss}$  bol nižší a zhodný s liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. Geometrický priemer minimálnych koncentrácií Viramunu s predĺženým uvoľňovaním v plazme v rovnovážnom stave pred dávkou bol vo vekovej skupine 3 až < 6 rokov 3 880 ng/ml, vo vekovej skupine 6 až < 12 rokov bol 3 310 ng/ml a vo vekovej skupine 12 až < 18 rokov bol 5 350 ng/ml. Celková expozícia u detí bola podobná tej, ktorá sa pozorovala u dospelých, ktorí dostávali Viramune s predĺženým uvoľňovaním v klinickej štúdií 1100.1486.

V štúdiách biologickej dostupnosti s jednorazovou dávkou s paralelnými skupinami (klinické štúdie 1100.1517 a 1100.1531) vykazoval Viramune 50 a 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním znaky predĺženého uvoľňovania dlhotrvajúcej absorpcie a nižšie maximálne koncentrácie, podobné nálezom pri porovnávaní 400 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním voči Viramunu 200 mg tabletám s okamžitým uvoľňovaním.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na kancerogenitu nevirapín indukoval hepatické nádory u potkanov a myši. Tieto výsledky pravdepodobne najviac súvisia s nevirapínom pretože je silný induktor pečeneých enzýmov a nie s genotoxickým typom akcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Laktóza (ako monohydrát)  
Hypromelóza  
Žltý oxid železitý  
Magnéziumstearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Ak sa liek užíva z fľašiek má byť použitý v priebehu 2 mesiacov po otvorení.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Udržiavacie balenia:

Polyvinylchlorid (PVC)/blistrové pásy s pretlačovacou hliníkovou fóliou. Škatuľka obsahuje 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním alebo 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.  
alebo

Plastová fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s plastovým viečkom a indukčnou fóliovou tesniacou podložkou. Fľašky obsahujú 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/97/055/007 (30 tabliet, fľaša)  
EU/1/97/055/008 (30 tabliet, blister)  
EU/1/97/055/009 (90 tabliet, blister)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. februára 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

*Viramune 200 mg Tablety*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paríž  
Francúzsko

*Viramune 50 mg/5 ml perorálna suspenzia a Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paríž  
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE NA ŠKATULI BLISTROV**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 200 mg tablety  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (bezvodého)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet  
120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viramune 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
OZNAČENIE NA ŠKATULI BLISTROV**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 200 mg tablety  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (bezvodého)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Štartovacie balenie na liečbu obsahuje 14 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/97/055/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viramune 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 200 mg tablety  
nevirapín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE ŠKATULE LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 50 mg/5 ml perorálna suspenzia  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg nevirapínu (ako hemihydrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje sacharózu, sorbitol, metylparabén, propylparabén (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

240 ml perorálnej suspenzie

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Pred použitím mierne pretrepať.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení liekovky spotrebujte do 6 mesiacov.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/97/055/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viramune 50 mg/5 ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE NA LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 50 mg/5 ml perorálna suspenzia  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg nevirapínu (ako hemihydrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje sacharózu, sorbitol, metylparabén, propylparabén (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

240 ml perorálnej suspenzie

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Pred použitím mierne pretrepať.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení liekovky spotrebujte do 6 mesiacov.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/97/055/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
OZNAČENIE NA ŠKATULI FľaŠKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg nevirapínu (bezvodého).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Jedenkrát denne  
Prehltnite celé, nežujte, nedel'te ani nedrvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Použite v priebehu 2 mesiacov po prvom otvorení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/97/055/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK FĽAŠKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg nevirapínu (bezvodého).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

Jedenkrát denne

Prehltnite celé, nežujte, nedeľte ani nedrvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite v priebehu 2 mesiacov po prvom otvorení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/97/055/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE NA ŠKATULI BLISTRA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
nevirapín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg nevirapínu (bezvodého).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľov).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Jedenkrát denne  
Prehltnite celé, nežujte, nedel'te ani nedrvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/97/055/008 [30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním]  
EU/1/97/055/009 [90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním]

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
nevirapín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Viramune 200 mg tablety nevirapín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Viramune a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune
3. Ako užívať Viramune
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viramune
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Viramune a na čo sa používa

Viramune patrí do skupiny liekov nazývaných antiretrovirotiká používaných na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Liečivo tohto lieku sa nazýva nevirapín. Nevirapín patrí do skupiny anti-HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Reverzná transkriptáza je enzým, ktorý HIV potrebuje na rozmnožovanie. Nevirapín zastaví činnosť reverznej transkriptázy. Zastavením činnosti reverznej transkriptázy, Viramune pomáha kontrolovať infekciu HIV-1.

Viramune je indikovaný na liečbu infekcie HIV-1 u dospelých, dospelievajúcich a detí každého veku. Musíte užívať Viramune spolu s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky pre vás.

**Ak bol Viramune predpísaný pre vaše dieťa, prosím, zohľadnite, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vaše dieťa (v tomto prípade, prosím, čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune

**Neužívajte Viramune:**

- ak ste alergický na nevirapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď ste už skoršie užívali Viramune a museli ste ukončiť liečbu, pretože ste mali:
  - závažné kožné vyrážky
  - vyrážky kože s ďalšími príznakmi, napríklad:
    - horúčka,
    - tvorba pľuzgierov,
    - bolesti úst,
    - zápal očí,
    - opuch tváre,
    - celkový opuch,

- dušnosť,
- bolesť svalov alebo kĺbov,
- celkový pocit choroby,
- bolesť brucha,
- reakcie precitlivosti (alergické),
- zápal pečene (hepatitída),
- keď máte závažné poruchy pečene,
- keď ste mali zastavenú liečbu Viramunom v minulosti z dôvodu zmien vašich pečenevých funkcií,
- keď užívate liek obsahujúci rastlinnú zložku ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Táto rastlina môže zastaviť správny účinok Viramunu.

### Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako začnete užívať Viramune, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.**

**Počas prvých 18 týždňov liečby s Viramunom je veľmi dôležité, aby ste vy a váš lekár venovali pozornosť príznakom pečenevých alebo kožných reakcií. Tieto môžu byť závažné, dokonca až život ohrozujúce. Najväčšie riziko takýchto reakcií je počas prvých 6 týždňov liečby.**

**Ak sa u vás vyskytla závažná vyrážka alebo precitlivosť (alergické reakcie, ktoré sa môžu objaviť vo forme vyrážky) spojenej s inými vedľajšími účinkami ako sú**

- horúčka,
- pľuzgierie,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesť kĺbov alebo svalov,
- celkový pocit choroby,
- alebo bolesť brucha.

**Nakoľko tieto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce alebo môžu viesť k úmrtiu, MUSÍTE PRERUŠIŤ UŽÍVANIE VIRAMUNU A MUSÍTE OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ svojho lekára. Ak ste niekedy mali len mierne príznaky vyrážky bez akýchkoľvek ďalších reakcií, prosím, okamžite informujte svojho lekára, ktorý vám poradí či máte Viramune prestať užívať.**

**Ak sa u vás vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene, ako sú**

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka),
- bolesť brucha

**máte prerušiť užívanie Viramunu a musíte okamžite kontaktovať svojho lekára.**

**Keď sa u vás objavia počas užívania Viramunu závažné reakcie pečene, kožné reakcie alebo reakcie z precitlivosti NIKDY NEUŽÍVAJTE VIRAMUNE znova bez konzultácie s vaším lekárom.**

**Dávkou Viramunu musíte užívať tak ako vám predpísal váš lekár. Toto je mimoriadne dôležité počas prvých 14 dní liečby (viac informácií pozrite v „Ako užívať Viramune“).**

Nasledovní pacienti majú zvýšené riziko vývinu pečenevých problémov:

- ženy,
- nakazení žltáčkou typu B alebo C,
- s abnormálnymi hodnotami pečenevých funkčných testov,
- pacienti predtým neliečení so zvýšeným počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> alebo muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>),

- pacienti predtým liečení, so zistiteľnou HIV-1 plazmatickou vírusovou záťažou a vyšším počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze (ochorenie sprevádzajúce AIDS) sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U pacientov užívajúcich kombinovanú antiretrovírusovú terapiu sa môžu vyskytnúť zmeny v telesnom tuku. Kontaktujte svojho lekára ak u vás spozorujete zmeny telesného tuku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívírusovou liečbou, sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva zapríčinené nedostatočným krvným zásobením kosti). Niektorými z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné oslabenie imunitného systému a vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti s pohybom. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, prosím, informujte o tom svojho lekára.

Ak súbežne užívate nevirapín aj zidovudín, prosím, informujte o tom svojho lekára, keďže možno bude potrebné skontrolovať počet vašich bielych krviniek.

Viramune neužívajte po vystavení sa infekcii HIV pokiaľ vám HIV infekciu nediagnostikovali a nenariadil vám lekár takto konať. Viramune nie je liek na HIV infekciu. Aj naďalej sa môžu u vás rozvíjať infekcie a iné choroby spojené s HIV infekciou. Preto musíte ostať počas užívania Viramunu pod dohľadom vášho lekára. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazenia iných ľudí.

Prednizón sa nemá používať na liečbu vyrážok spôsobených Viramunom.

Ak v priebehu liečby Viramunom užívate perorálnu antikoncepciu (napr. „tabletku“) alebo inú hormonálnu antikoncepciu, máte okrem toho používať bariérovú antikoncepciu (napr. kondómy), aby ste zabránili tehotenstvu a ďalšiemu prenosu HIV.

Ak užívate post-menopauzálnu hormonálnu liečbu, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate alebo vám bol predpísaný rifampicín na liečbu tuberkulózy, informujte o tom svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek spoločne s Viramunom.

### **Deti a dospievajúci**

Viramune tablety môžu užívať:

- deti od 16 rokov alebo staršie
- deti do 16 rokov veku, ktoré:
  - vážia 50 kg alebo viac
  - alebo ktorých plocha povrchu tela je väčšia ako 1,25 m<sup>2</sup>.



Pre menšie deti je dostupná tekutá lieková forma perorálna suspenzia.

### **Iné lieky a Viramune**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré ste užívali predtým, ako začnete užívať Viramune. Váš lekár možno bude sledovať, či vaše iné lieky majú stabilný účinok a upraviť dávky. Dôkladne si prečítajte Písomné informácie pre používateľov všetkých ďalších HIV liekov, ktoré užívate v kombinácii s Viramunom.

Obzvlášť je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali:

- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, liek na liečbu depresie),
- rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy),
- rifabutín (liek na liečbu tuberkulózy),
- makrolidy t.j. klaritromycín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií),
- flukonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- ketokonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- itrakonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- metadon (liek používaný pri liečbe závislých od opiátov),
- warfarín (liek na zníženie krvných zrazenín),
- hormonálnu antikoncepciu, napr. "tabletky",
- atazanavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- lopinavir/ritonavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- fosamprenavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- efavirenz (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- etravirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- rilpivirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- zidovudín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- elvitegravir/kobicistat (iný liek na liečbu infekcie HIV).

Váš lekár bude pozorne sledovať účinok Viramunu a akéhokoľvek z týchto liekov, ak ich užívate s Viramune súčasne.

Keď podstupujete dialýzu obličiek, váš lekár môže zvážiť upravenie dávky Viramunu. Je to z dôvodu, že Viramune môže byť dialýzou čiastočne odstránený z vašej krvi.

### **Užívanie Viramunu s jedlom a nápojmi**

Nie sú žiadne obmedzenia pri používaní Viramunu s jedlom a nápojmi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate Viramune, máte ukončiť dojčenie. Vo všeobecnosti sa odporúča, ak máte HIV infekciu, aby ste nedojčili, pretože je možné, že sa vaše dieťa môže nakaziť HIV infekciou z vášho mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania lieku Viramune sa u vás môže objaviť únava. Buďte opatrní pri vykonávaní činností ako je vedenie motorového vozidla, používanie nástrojov alebo strojov. Ak sa u vás vyskytne únava, máte sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo používanie akýchkoľvek nástrojov a strojov.

### **Viramune obsahuje laktózu a sodík**

Tablety Viramune obsahujú laktózu (mliečny cukor).

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tablety Viramune obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako užívať Viramune

Nesmiete užívať Viramune samostatne. Musíte ho užívať s minimálne dvoma ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Dávka:

Dávka je jedna 200 mg tableta denne počas prvých 14 dní liečby (obdobie „lead-in“). Po 14 dňoch je bežná dávka jedna 200 mg tableta dvakrát denne.

Veľmi je dôležité, aby ste užívali len jednu tabletu Viramune denne počas prvých 14 dní (obdobie „lead-in“). Ak máte počas tohto obdobia vyrážky, nezvyšujte dávku, ale konzultujte to so svojim lekárom.

14-dňové „lead-in“ obdobie potvrdilo zníženie rizika kožných vyrážok.

Keďže Viramune sa musí vždy užívať spolu s inými HIV antiretrovírusovými liekmi, musíte pozorne sledovať pokyny pre ostatné lieky. Tieto sú uvedené v Písomných informáciách týchto liekov.

Viramune je dostupný aj v tekutej forme ako perorálna suspenzia. Táto je obzvlášť vhodná vtedy, ak:

- máte problém prehltnúť tablety,
- alebo ak ste dieťa s hmotnosťou menej ako 50 kg,
- alebo ak ste dieťa s povrchom tela menším ako 1,25 m<sup>2</sup> (váš lekár vám vypočíta váš povrch tela).

Musíte pokračovať v užívaní Viramune tak dlho, ko vám nariadil váš lekár.

Ako je vysvetlené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“, váš lekár bude sledovať vaše pečenevé testy alebo vedľajšie účinky, ako je vyrážka. Podľa výsledkov sa môže váš lekár rozhodnúť prerušiť alebo zastaviť liečbu s Viramunom. Váš lekára môže potom rozhodnúť o opätovnom začatí liečby s nižšou dávkou.

Tablety Viramune sa užívajú výhradne ústami. Vaše tablety nežujte. Viramune môžete užívať spolu s jedlom alebo bez jedla.

#### **Ak užijete viac Viramunu, ako máte**

Neužívajte viac Viramunu ako vám predpísal váš lekár a ako je popísané v tejto písomnej informácii pre používateľov. V súčasnosti je málo informácií o predávkovaní sa Viramunom.

Ak ste užili viac Viramunu ako ste mali, konzultujte to so svojim lekárom.

#### **Ak zabudnete užiť Viramune**

Snažte sa nevynechať dávku. Ak zistíte do 8 hodín od doby, kedy mala byť dávka užitá, že ste dávku vynechali, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak už ubehlo viac ako 8 hodín odkedy mala byť dávka užitá, užite svoju nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

#### **Ak prestanete užívať Viramune**

Užívaním všetkých liekov vo vhodnom čase:

- výrazne zvýšite účinnosť vašej kombinácie antiretrovírusových liekov,
- znížite riziko rezistencie vašej HIV infekcie na vaše antiretrovírusové lieky.

Je dôležité, že pokračujete v správnom užívaní Viramunu, tak ako je uvedené vyššie, pokiaľ váš lekár neurčí prerušiť liečbu.

Ak ste prerušili užívanie Viramunu na viac ako 7 dní, váš lekár vám poradí ako začať 14 dňovú „lead-in“ liečbu (ako bola popísaná vyššie) znovu, predtým ako sa vrátite k dávke dvakrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov (tukov) a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ako je uvedené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“ najzávažnejším vedľajším účinkom Viramunu sú ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie a závažné poškodenia pečene. Tieto reakcie sa hlavne vyskytujú v prvých 18 týždňoch liečby s Viramunom. Preto je to dôležité obdobie vyžadujúce dôkladne sledovanie vašim lekárom.**

Pokiaľ by ste niekedy spozorovali akékoľvek príznaky vyrážky, okamžite informujte svojho lekára.

Ak sa objaví vyrážka, je obvyčajne mierna až stredne ťažká. Avšak, u niektorých pacientov vyrážka, ktorá sa objavila ako pluzgier, môže byť ťažká alebo život ohrozujúca (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza) a boli zaznamenané aj úmrtia. Najviac prípadov ťažkej a miernej/stredne ťažkej vyrážky sa vyskytlo v prvých šiestich týždňoch liečby.

Pri výskyte vyrážky a tiež pocitu ochorenia musíte prerušiť liečbu a okamžite navštíviť svojho lekára.

Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivosti (alergia). Takéto reakcie sa môžu objaviť vo forme anafylaxie (závažná forma alergickej reakcie) s príznakmi, ako napríklad:

- vyrážka,
- opuch tváre,
- sťažené dýchanie (bronchiálny spazmus),
- anafylaktický šok.

Reakcie z precitlivosti sa tiež môžu vyskytnúť ako vyrážka s ďalšími vedľajšími účinkami, ako:

- horúčka,
- tvorba pluzgierov na vašej pokožke,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesti svalov a kĺbov,
- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia),
- všeobecný pocit ochorenia,
- závažné problémy s pečeňou alebo obličkami (zlyhanie pečene alebo obličiek).

Ihneď povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás objaví vyrážka a hocijaké iné vedľajšie účinky reakcie precitlivosti (alergie). Takéto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.

Pri užívaní Viramunu boli tiež hlásené abnormálne pečňové funkcie. Tieto zahŕňajú niekoľko prípadov zápalu pečene (hepatitída), ktoré môžu byť náhle a intenzívne (fulminantná hepatitída) a zlyhania pečene, ktoré môžu byť smrteľné.

Povedzte vášmu lekárovi, ak pocítite niektoré z nasledujúcich klinických príznakov poškodenia pečene:

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka),
- bolesť brucha.

Pacienti dostávajúci Viramune mali skúsenosť s vedľajšími účinkami popísanými nižšie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia),
- alergické reakcie (precitlivosť),
- bolesť hlavy,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- bolesť brucha,
- hnačka (diarhoea),
- zápal pečene (hepatitída),
- pocit vyčerpanosti (únava),
- horúčka,
- abnormálne funkčné pečňové testy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergická reakcia charakterizovaná vyrážkou, opuchom tváre, ťažkosťami pri dýchaní (bronchiálny spazmus) alebo anafylaktickým šokom,
- zníženie počtu červených krviniek (anémia),
- žltá pokožka (žltáčka),
- závažné a život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza),
- žihľavka (urtikária),
- tekutina v koži (angioedém),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- bolesť svalov (myalgia),
- znížená hladina fosforu v krvi,
- zvýšený krvný tlak.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- náhly a intenzívny zápal pečene (fulminantná hepatitída),
- reakcia vyvolaná liekom so systémovými príznakmi (reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi).

Nasledovné prípady boli hlásené, keď bol Viramune použitý v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi:

- zníženie počtu červených krviniek alebo krvných doštičiek,
- zápal pankreasu,
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože.

Tieto prípady sú často spájané s inými antiretrovírusovými látkami a dá sa očakávať, že sa objavia pri podávaní Viramunu v kombinácii s inými liekmi, avšak je nepravdepodobné, že tieto udalosti sú dôsledkom liečby s Viramunom.

### **Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich**

Môže sa vyskytnúť zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia), ktoré je častejšie u detí. Zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktoré môže súvisieť s liečbou nevirapínom, je tiež častejšie pozorované u detí. Rovnako ako pri príznakoch vyrážky, prosím, informujte vášho lekára o akomkoľvek vedľajšom účinku.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Viramune**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Viramune obsahuje**

- Liečivo je nevirapín. Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu.
- Ďalšie zložky sú:
  - mikrokryštalická celulóza,
  - laktóza (ako monohydrát),
  - povidón K 25,
  - sodná soľ karboxymelyškrobu,
  - koloidný oxid kremičitý a
  - magnéziumstearát.

### **Ako vyzerá Viramune a obsah balenia**

Biele, oválne, bikonvexné tablety. Jedna strana je označená s kódom „54 193“ s ryhou oddeľujúcou „54“ a „193“. Druhá strana je označená znakom spoločnosti. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Viramune tablety sú dodávané v blistroch, so 14, 60 alebo 120 tabletami v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Viramune je tiež dostupný ako perorálna suspenzia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

alebo

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

alebo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paríž  
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim 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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Písomná informácia pre používateľa

### Viramune 50 mg/5 ml perorálna suspenzia nevirapín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Viramune a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune
3. Ako užívať Viramune
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viramune
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Viramune a na čo sa používa

Viramune patrí do skupiny liekov nazývaných antiretrovirotiká používaných na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Liečivo tohto lieku sa nazýva nevirapín. Nevirapín patrí do skupiny anti-HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Reverzná transkriptáza je enzým, ktorý HIV potrebuje na rozmnožovanie. Nevirapín zastaví činnosť reverznej transkriptázy. Zastavením činnosti reverznej transkriptázy, Viramune pomáha kontrolovať infekciu HIV-1.

Viramune je indikovaný na liečbu infekcie HIV-1 u dospelých, dospelievajúcich a detí každého veku. Musíte užívať Viramune spolu s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky pre vás.

**Ak bol Viramune predpísaný pre vaše dieťa, prosím, zohľadnite, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vaše dieťa (v tomto prípade, prosím, čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune

**Neužívajte Viramune:**

- ak ste alergický na nevirapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď ste už skoršie užívali Viramune a museli ste ukončiť liečbu, pretože ste mali:
  - závažné kožné vyrážky,
  - vyrážky kože s ďalšími príznakmi, napríklad:
    - horúčka,
    - tvorba pľuzgierov,
    - bolesti úst,
    - zápal očí,
    - opuch tváre,
    - celkový opuch,

- dušnosť,
- bolesť svalov alebo kĺbov,
- celkový pocit choroby,
- bolesť brucha,
- reakcie precitlivenosti (alergické),
- zápal pečene (hepatitída),
- keď máte závažné poruchy pečene,
- keď ste mali zastavenú liečbu Viramunom v minulosti z dôvodu zmien vašich pečenevých funkcií,
- keď užívate liek obsahujúci rastlinnú zložku ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Táto rastlina môže zastaviť správny účinok Viramunu.

### Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako začnete užívať Viramune, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.**

**Počas prvých 18 týždňov liečby s Viramunom je veľmi dôležité, aby ste vy a váš lekár venovali pozornosť príznakom pečenevých alebo kožných reakcií. Tieto môžu byť závažné, dokonca až život ohrozujúce. Najväčšie riziko takýchto reakcií je počas prvých 6 týždňov liečby.**

**Ak sa u vás vyskytla závažná vyrážka alebo precitlivenosť (alergické reakcie, ktoré sa môžu objaviť vo forme vyrážky) spojenej s inými vedľajšími účinkami ako sú**

- horúčka,
- pľuzgierie,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesť kĺbov alebo svalov,
- celkový pocit choroby,
- alebo bolesť brucha.

**Nakoľko tieto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce alebo môžu viesť k úmrtiu, MUSÍTE PRERUŠIŤ UŽÍVANIE VIRAMUNU A MUSÍTE OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ svojho lekára. Ak ste niekedy mali len mierne príznaky vyrážky bez akýchkoľvek ďalších reakcií, prosím okamžite informujte svojho lekára, ktorý vám poradí či máte Viramune prestať užívať.**

**Ak sa u vás vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene, ako sú**

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie,
- vracanie,
- žltá pokožka (žltacka),
- bolesť brucha

**máte prerušiť užívanie Viramunu a musíte okamžite kontaktovať svojho lekára.**

**Keď sa u vás objavia počas užívania Viramunu závažné reakcie pečene, kožné reakcie alebo reakcie z precitlivenosti NIKDY NEUŽÍVAJTE VIRAMUNE znovu bez konzultácie s vaším lekárom.**

**Dávkou Viramune musíte užívať tak ako vám predpísal váš lekár. Toto je mimoriadne dôležité počas prvých 14 dní liečby (viac informácií pozri v „Ako užívať Viramune“).**

Nasledovní pacienti majú zvýšené riziko vývinu pečenevých problémov:

- ženy,
- nakazení žltackou typu B alebo C,
- s abnormálnou hodnotou pečenevých funkčných testov,
- pacienti predtým neliečení so zvýšeným počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek /mm<sup>3</sup> alebo muži viac ako 400 buniek/ mm<sup>3</sup>),

- pacienti predtým liečení so zistiteľnou HIV-1 plazmatickou vírusovou záťažou a vyšším počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze (ochorenie sprevádzajúce AIDS) sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U pacientov užívajúcich kombinovanú antiretrovírusovú terapiu sa môžu vyskytnúť zmeny v telesnom tuku. Kontaktujte svojho lekára ak u vás alebo vášho dieťaťa spozorujete zmeny telesného tuku (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívírusovou liečbou, sa môže vyskytnúť ochorenie kosti nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva nedostatočným krvným zásobením kosti). Niektorými z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť dĺžka kombinovanej protívírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné oslabenie imunitného systému a vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti s pohybom. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, prosím, informujte o tom svojho lekára.

Ak súbežne užívate nevirapín aj zidovudín, prosím, informujte o tom svojho lekára, keďže možno bude potrebné skontrolovať počet vašich bielych krviniek. Viramune neužívajte po vystavení sa infekcii HIV pokiaľ vám HIV infekciu nediagnostikovali a nenariadil vám lekár takto konať. Viramune nie je liek na HIV infekciu. Aj naďalej sa môžu u vás rozvíjať infekcie a iné choroby spojené s HIV infekciou. Preto musíte ostať počas užívania Viramunu pod dohľadom vášho lekára. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazenia iných ľudí.

Prednizón sa nemá používať na liečbu vyrážok spôsobených Viramunom.

Ak v priebehu liečby Viramunom užívate perorálnu antikoncepciu (napr. „tabletku“) alebo inú hormonálnu antikoncepciu, máte okrem toho používať bariérovú antikoncepciu (napr. kondómy), aby ste zabránili tehotenstvu a ďalšiemu prenosu HIV.

Ak užívate post-menopauzálnu hormonálnu liečbu, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate alebo vám bol predpísaný rifampicín na liečbu tuberkulózy, informujte o tom svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek spoločne s Viramunom.

### **Deti a dospelí**

Viramune perorálnu suspenziu môžu užívať deti všetkých vekových skupín. Vždy postupujte presne podľa pokynov lekára vášho dieťaťa.

Viramune je dostupný aj v tabletách. Viramune tablety môžu užívať:

- deti od 16 rokov alebo staršie
- deti do 16 rokov veku, ktoré:

- vážia 50 kg alebo viac
- alebo ktorých plocha povrchu tela je väčšia ako 1,25 m<sup>2</sup>.

### **Iné lieky a Viramune**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré ste užívali predtým, ako začnete užívať Viramune. Váš lekár možno bude sledovať, či vaše iné lieky majú stabilný účinok a upraviť dávky. Dôkladne si prečítajte Písomné informácie pre používateľov všetkých ďalších HIV liekov, ktoré užívate v kombinácii s Viramunom.

Obzvlášť je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali:

- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, liek na liečbu depresie),
- rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy),
- rifabutín (liek na liečbu tuberkulózy),
- makrolidy t.j. klaritromycín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií),
- flukonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- ketokonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- itrakonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- metadon (liek používaný pri liečbe závislých od opiátov),
- warfarín (liek na zníženie krvných zrazenín),
- hormonálnu antikoncepciu, napr. "tabletky",
- atazanavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- lopinavir/ritonavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- fosamprenavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- efavirenz (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- etravirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- rilpivirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- zidovudín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- elvitegravir/kobicistat (iný liek na liečbu infekcie HIV).

Váš lekár bude pozorne sledovať účinok Viramunu a akéhokoľvek z týchto liekov, ak ich užívate s Viramune súčasne.

Keď podstupujete dialýzu obličiek, váš lekár môže zväziť upravenie dávky Viramunu. Je to z dôvodu, že Viramune môže byť dialýzou čiastočne odstránený z vašej krvi.

### **Užívanie Viramunu s jedlom a nápojmi**

Nie sú žiadne obmedzenia pri používaní Viramunu s jedlom a nápojmi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate Viramune, máte ukončiť dojčenie. Vo všeobecnosti sa odporúča, ak máte HIV infekciu, aby ste nedojčili, pretože je možné, že sa vaše dieťa môže nakaziť HIV infekciou z vášho mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania lieku Viramune sa u vás môže objaviť únava. Buďte opatrní pri vykonávaní činností ako je vedenie motorového vozidla, používanie nástrojov alebo strojov. Ak sa u vás vyskytne únava, máte sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo používanie akýchkoľvek nástrojov a strojov.

### **Viramune obsahuje sacharózu, sorbitol, metylparabén, propylparabén a sodík**

Viramune perorálna suspenzia obsahuje 150 mg sacharózy v ml. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s *diabetes mellitus*. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Môže škodiť zubom.

Viramune perorálna suspenzia obsahuje 162 mg sorbitolu v ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Viramune perorálna suspenzia obsahuje metylparabén a propylparabén. Tieto pomocné látky môžu po čase zapríčiniť alergické reakcie.

Viramune perorálna suspenzia obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako užívať Viramune

Nesmiete užívať Viramune samostatne. Musíte ho užívať s minimálne dvomi ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Bežná dávka je pre dospelých rovnaká (20 ml).

Váš detský lekár vypočíta dávku pre vaše dieťa. Výpočet bude zahŕňať vek vášho dieťaťa a jeho hmotnosť, alebo povrch tela. Uistite sa, či vám váš detský lekár jasne povedal akú dávku má užívať vaše dieťa.

#### Pre dospelých

Dávka pre dospelých je 20 ml (200 mg) raz denne počas prvých 14 dní liečby („lead-in“ obdobie). Po 14 dňoch je obvyklá dávka 20 ml (200 mg) dvakrát denne.

Veľmi je dôležité, aby ste užívali len 20 ml Viramune denne počas prvých 14 dní (obdobie „lead-in“). Ak máte počas tohto obdobia vyrážky, nezvyšujte dávku, ale konzultujte to so svojím lekárom.

Viramune sa dodáva tiež vo forme 200 mg tabliet pre dospelých (16 rokov a starší).

#### Pre deti

Dávka pre deti v priebehu prvých 14 dňoch liečby („lead-in obdobie“) je 4 mg/kg hmotnosti tela alebo 150 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela jedenkrát denne. Potom bude vášmu dieťaťu zmenený dávkovací režim na dvakrát denne a váš detský lekár rozhodne o správnej dávke na základe telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela vášho dieťaťa.

Veľmi je dôležité, aby vaše dieťa užívalo Viramune len jedenkrát denne počas prvých 14 dní (obdobie „lead-in“). Ak vaše dieťa má počas tohto obdobia vyrážky, nezvyšujte dávku, ale konzultujte to s detským lekárom.

Viramune je tiež dostupný ako 200 mg tablety pre staršie deti, predovšetkým adolescentov, vážiacich viac ako 50 kg alebo majúci povrch tela väčší ako 1,25 m<sup>2</sup>. Váš detský lekár vás bude presne informovať o správnej dávke pre vaše dieťa. Váš detský lekár bude priebežne sledovať hmotnosť alebo plochu povrchu tela vášho dieťaťa na zaručenie správnej dávky.

Pri akýchkoľvek pochybnostiach sa, prosím, opýtajte vášho detského lekára alebo lekárnika.

Odmerajte presnú dávku odmeraním pomocou priloženej odmernej striekačky a priloženého adaptéra nasledovne:

1. Jemne pretrepte liekovku.
2. Otvorte liekovku.
3. Pripevnite plastový adaptér na hrdlo otvorenej liekovky, prvýkrát stlačením a potom otáčaním adaptéra. Presvedčte sa, že adaptér je dobre pripevnený.
4. Vsuňte striekačku do adaptéra. Presvedčte sa, že striekačka je pevne vsunutá.
5. Otočte liekovku hore dnom a jemne natiahnite potrebné množstvo Viramune perorálnej suspenzie.
6. Maximálne množstvo, ktoré môžete jednorazovo odmerať je 5 ml. Ak potrebujete vyššiu dávku, prosím, opakujte kroky 3-4 uvedené vyššie.

Liekovka sa môže uchovávať uzatvorená viečkom plastového adaptéra.

Ak ste dospelý a rozhodli ste sa použiť inú odmerku (napr. pohár alebo čajovú lyžičku), prosím, zabezpečte užitie celkovej dávky. Preto časť Viramunu môže zostať v pohári alebo na lyžičke.

14 dňové obdobie „lead-in“ potvrdilo zníženie rizika kožných vyrážok.

Keďže Viramune sa musí vždy užívať spolu s inými HIV antiretrovirusovými liekmi, musíte pozorne sledovať pokyny pre ostatné lieky. Tieto sú uvedené v Písomných informáciách týchto liekov.

Viramune užívajte tak dlho, ako vám odporúča váš lekár.

Ako je vysvetlené v časti „Upozornenia a opatrenia“ vyššie, váš lekár bude sledovať vaše pečeňové testy alebo vedľajšie účinky, ako je vyrážka. Podľa výsledkov sa váš lekár môže rozhodnúť prerušiť alebo zastaviť liečbu Viramune. Vaš lekár môže potom rozhodnúť o opätovnom začatí liečby s nižšou dávkou.

Viramune perorálna suspenzia je vo forme tekutej suspenzie a užíva sa iba ustami. Pred použitím tohto lieku, liekovku dobre pretrepte.

### **Ak užijete viac Viramune, ako máte**

Neužívajte viac Viramune ako vám predpísal váš lekár a ako je popísané v tejto písomnej informácii pre používateľov. V súčasnosti je málo informácií o predávkovaní sa Viramunom.

Ak ste užili viac Viramune ako ste mali, konzultujte to so svojím lekárom.

### **Ak zabudnete užiť Viramune**

Snažte sa nevynechať dávku. Ak zistíte do 8 hodín od doby, kedy mala byť dávka užitá, že ste dávku vynechali, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak už ubehlo viac ako 8 hodín odkedy mala byť dávka užitá, užite svoju nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

### **Ak prestanete užívať Viramune**

Užívaním všetkých liekov vo vhodnom čase:

- výrazne zvýšite účinnosť vašej kombinácie antiretrovirusových liekov
- znížite riziko rezistencie vašej HIV infekcie na vaše antiretrovirusové lieky.

Je dôležité, že pokračujete v správnom užívaní Viramunu, tak ako je uvedené vyššie, pokiaľ váš lekár neurčí prerušiť liečbu.

Ak ste prerušili užívanie Viramunu na viac ako 7 dní, váš lekár vám poradí ako začať 14 dňovú „lead-in“ liečbu (ako bola popísaná vyššie) znovu, predtým ako sa vrátite k dávke dvakrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov (tukov) a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ako je uvedené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“ najzávažnejším vedľajším účinkom Viramunu sú ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie a závažné poškodenia pečene. Tieto reakcie sa hlavne vyskytujú v prvých 18 týždňoch liečby s Viramunom. Preto je to dôležité obdobie vyžadujúce dôkladne sledovanie vašim lekárom.**

Pokiaľ by ste niekedy spozorovali akékoľvek príznaky vyrážky, okamžite informujte svojho lekára.

Ak sa objaví vyrážka, je obvyčajne mierna až stredne ťažká. Avšak, u niektorých pacientov vyrážka, ktorá sa objavila ako pluzgier, môže byť ťažká alebo život ohrozujúca (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza) a boli zaznamenané aj úmrtia. Najviac prípadov ťažkej a miernej/stredne ťažkej vyrážky sa vyskytlo v prvých šiestich týždňoch liečby.

Pri výskyte vyrážky a tiež pocitu ochorenia, musíte prerušiť liečbu a okamžite navštíviť lekára. Venujte pozornosť výskytu akejkoľvek vyrážky u vášho dieťaťa. Aj keď sa vyrážka objaví bežne (napr. plienková dermatitída), môže byť vyvolaná Viramunom. Pri pochybnostiach kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (alergia). Takéto reakcie sa môžu objaviť vo forme anafylaxie (závažná forma alergickej reakcie) s príznakmi, ako napríklad:

- vyrážka,
- opuch tváre,
- ťažkosť pri dýchaní (bronchiálny spazmus),
- anafylaktický šok,

Reakcie z precitlivenosti sa tiež môžu vyskytnúť ako vyrážka s ďalšími vedľajšími účinkami, ako:

- horúčka,
- tvorba pluzgierov na vašej pokožke,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesti svalov a kĺbov,
- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia),
- všeobecný pocit ochorenia,
- závažné problémy s pečeňou alebo obličkami (zlyhanie pečene alebo obličiek).

Ihneď povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás objaví vyrážka a hocijaké iné vedľajšie účinky reakcie precitlivenosti (alergie). Takéto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.

Pri užívaní Viramunu boli tiež hlásené abnormálne pečenevé funkcie. Tieto zahŕňajú niekoľko prípadov zápalu pečene (hepatitída), ktoré môžu byť náhle a intenzívne (fulminantná hepatitída) a zlyhanie pečene, ktoré môžu byť smrteľné.

Povedzte vášmu lekárovi, ak pocítite niektoré z nasledujúcich klinických príznakov poškodenia pečene:

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),

- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka),
- bolesť brucha.

Pacienti dostávajúci Viramune mali skúsenosť s vedľajšími účinkami popísanými nižšie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia),
- alergické reakcie (precitlivenosť),
- bolesť hlavy,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- bolesť brucha,
- hnačka (diarrhoea),
- zápal pečene (hepatitída),
- pocit vyčerpanosti (únava),
- horúčka,
- abnormálne funkčné pečenevé testy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergická reakcia charakterizovaná vyrážkou, opuchom tváre, ťažkosťami pri dýchaní (bronchiálny spazmus) alebo anafylaktickým šokom,
- zníženie počtu červených krviniek (anémia),
- žltá pokožka (žltáčka),
- závažné a život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza),
- žihľavka (urtikária),
- tekutina v koži (angioedém),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- bolesť svalov (myalgia),
- znížená hladina fosforu v krvi,
- zvýšený krvný tlak.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- náhly a intenzívny zápal pečene (fulminantná hepatitída),
- reakcia vyvolaná liekom so systémovými príznakmi (reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi).

Nasledovné prípady boli hlásené, keď bol Viramune použitý v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi:

- zníženie počtu červených krviniek alebo krvných doštičiek,
- zápal pankreasu,
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože.

Tieto prípady sú často spájané s inými antiretrovírusovými látkami a dá sa očakávať, že sa objavia pri podávaní Viramunu v kombinácii s inými liekmi, avšak je nepravdepodobné, že tieto udalosti sú dôsledkom liečby s Viramune.

**Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich**

Môže sa vyskytnúť zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia), ktoré je častejšie u detí. Zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktoré môže súvisieť s liečbou nevirapínom, je tiež častejšie pozorované u detí. Rovnako ako pri príznakoch vyrážky, prosím, informujte vášho lekára o akomkoľvek vedľajšom účinku.



### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Viramune**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaške po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Viramune sa má po otvorení liekovky spotrebovať do 6 mesiacov.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Viramune obsahuje**

- Liečivo je nevirapín. Každých 5 ml obsahuje 50 mg liečiva nevirapínu (ako hemihydrát).
- Ďalšie zložky sú:
  - karbomer,
  - metylparabén,
  - propylparabén,
  - sorbitol,
  - sacharóza,
  - polysorbat 80,
  - hydroxid sodný a
  - voda.

#### **Ako vyzerá Viramune a obsah balenia**

Viramune perorálna suspenzia je biela až šedobiela homogénna suspenzia.

Viramune perorálna suspenzia sa dodáva v plastových liekovkách na suspenziu pre perorálne použitie, s obsahom 240 ml suspenzie v každej liekovke. Priložená je plastová odmerná striekačka na odmeranie správnej dávky.

Viramune je tiež dostupný vo forme 200 mg tabliet pre staršie deti a dospelých.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

alebo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paríž  
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním nevirapín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Viramune a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune
3. Ako užívať Viramune
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viramune
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Viramune a na čo sa používa

Viramune patrí do skupiny liekov nazývaných antiretrovirotiká používaných na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Liečivo tohto lieku sa nazýva nevirapín. Nevirapín patrí do skupiny anti-HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Reverzná transkriptáza je enzým, ktorý HIV potrebuje na rozmnožovanie. Nevirapín zastaví činnosť reverznej transkriptázy. Zastavením činnosti reverznej transkriptázy, Viramune pomáha kontrolovať infekciu HIV-1.

Viramune je indikovaný na liečbu infekcie HIV-1 u dospelých a detí od troch rokov, ktoré sú schopné prehltať tablety.

Viramune musíte užívať spolu s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky pre vás.

Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú používať len po dvojtýždňovej liečbe s iným typom Viramunu (tablety s okamžitým uvoľňovaním alebo suspenzia), pokiaľ sa v súčasnosti liečíte Viramunom a predstavujú vás na liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viramune

**Neužívajte Viramune:**

- ak ste alergický na nevirapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď ste už skoršie užívali Viramune a museli ste ukončiť liečbu, pretože ste mali:
  - závažnú kožnú vyrážku,
  - vyrážku kože s ďalšími príznakmi, napríklad:
    - horúčka,
    - tvorba pľuzgierov,
    - bolestivé vredy v ústach,
    - zápal očí,
    - opuch tváre,

- celkový opuch,
  - dýchavičnosť,
  - bolesť svalov alebo kĺbov,
  - celkový pocit choroby,
  - bolesť brucha,
  - reakcie precitlivenosti (alergické),
  - zápal pečene (hepatitída),
- keď máte závažné ochorenie pečene,
  - keď ste museli ukončiť liečbu Viramunom v minulosti z dôvodu zmien funkcie vašej pečene,
  - keď užívate liek obsahujúci rastlinnú látku ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Táto rastlinná látka môže zastaviť správny účinok Viramunu.

### Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako začnete užívať Viramune, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.**

**Počas prvých 18 týždňov liečby Viramunom je veľmi dôležité, aby ste vy a váš lekár venovali pozornosť znakom pečeneových alebo kožných reakcií. Môžu byť závažné, a dokonca život ohrozujúce. Najväčšie riziko takejto reakcie je počas prvých 6 týždňov liečby.**

**Ak sa u vás vyskytla závažná vyrážka alebo precitlivenosť (alergické reakcie, ktoré sa môžu objaviť vo forme vyrážky) sprevádzanej inými vedľajšími účinkami, ako sú**

- horúčka,
- tvorba pľuzgierov,
- bolestivé vrede v ústach,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dýchavičnosť,
- bolesť kĺbov alebo svalov,
- celkový pocit choroby,
- alebo bolesť brucha

**Keďže tieto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce alebo môžu viesť k úmrtiu, MUSÍTE PRERUŠIŤ UŽÍVANIE VIRAMUNU A MUSÍTE OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ svojho lekára. Ak ste niekedy mali len mierne príznaky vyrážky bez akýchkoľvek ďalších reakcií, prosím, okamžite informujte svojho lekára, ktorý vám poradí či máte Viramune prestať užívať.**

**Ak sa u vás vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene, ako sú**

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka)
- bolesť brucha

**máte prerušiť užívanie Viramunu a musíte okamžite kontaktovať svojho lekára.**

**Keď sa u vás objavia počas užívania Viramunu závažné reakcie pečene, kožné reakcie alebo reakcie z precitlivenosti NIKDY NEUŽÍVAJTE VIRAMUNE znovu bez konzultácie so svojim lekárom.**

**Dávku Viramune musíte užívať tak, ako vám predpísal váš lekár. Toto je mimoriadne dôležité počas prvých 14 dní liečby (viac informácií pozrite v „Ako užívať Viramune“).**

Nasledovní pacienti majú zvýšené riziko vývinu pečeneových problémov:

- ženy,
- nakazení žltáčkou typu B alebo C,
- s abnormálnou hodnotou pečeneových funkčných testov,
- predtým neliečení pacienti s vyšším počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> alebo muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>),

- predtým liečení pacienti so zistiteľnou HIV-1 plazmatickou vírusovou záťažou a vyšším počtom CD4 buniek na začiatku liečby Viramunom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze (ochorenie sprevádzajúce AIDS) sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.

U pacientov užívajúcich kombinovanú antiretrovírusovú liečbu sa môžu vyskytnúť zmeny telesného tuku. Kontaktujte svojho lekára, ak spozorujete zmeny telesného tuku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú protívírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva zapríčinené nedostatočným zásobením kosti krvou). Niektorými z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné oslabenie imunitného systému a vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti s pohybom. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, prosím, informujte o tom svojho lekára.

Ak súčasne užívate nevirapín aj zidovudín, prosím, informujte o tom svojho lekára, keďže možno bude potrebné skontrolovať počet vašich bielych krviniek.

Viramune neužívajte po vystavení sa infekcii HIV pokiaľ vám HIV infekciu nediagnostikovali a nenariadil vám lekár takto konať. Viramune nie je liek na HIV infekciu. Aj naďalej sa môžu u vás rozvíjať infekcie a iné choroby spojené s HIV infekciou. Preto musíte zostať v pravidelnom kontakte so svojim lekárom. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazenia iných ľudí.

Prednizón sa nemá používať na liečbu vyrážok spôsobených Viramunom.

Ak v priebehu liečby Viramunom užívate perorálnu antikoncepciu (napr. „tabletku“) alebo inú hormonálnu antikoncepciu, máte okrem toho používať bariérovú antikoncepciu (napr. kondómy), aby ste zabránili tehotenstvu a ďalšiemu prenosu HIV.

Ak užívate post-menopauzálnu hormonálnu liečbu, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate alebo vám bol predpísaný rifampicín na liečbu tuberkulózy, informujte o tom svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek spoločne s Viramunom.

Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním alebo časti týchto tabliet sa môžu občas nachádzať v stolici. Môže sa to podobať celým tabletám, ale nebolo zistené ovplyvnenie účinnosti nevirapínu.

### **Deti a dospelí**

Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním môžu užívať deti ak:

- sú vo veku  $\geq 8$  rokov a vážia 43,8 kg alebo viac,
- sú staršie ako 3 roky a mladšie ako 8 rokov a vážia 25 kg alebo viac,
- majú plochu telesného povrchu 1,17 štvorcových metrov alebo viac.

Pre menšie deti je dostupná tekutá lieková forma perorálna suspenzia.

## **Iné lieky a Viramune**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára o všetkých iných liekoch, ktoré užívate predtým, ako začnete užívať Viramune. Váš lekár možno bude musieť sledovať, či sú vaše ostatné lieky stále účinné a upraviť ich dávky. Dôkladne si prečítajte písomné informácie pre používateľov všetkých ďalších liekov proti HIV, ktoré užívate v kombinácii s Viramunom.

Obzvlášť je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali:

- Lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, liek na liečbu depresie),
- rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy),
- rifabutín (liek na liečbu tuberkulózy),
- makrolidy t.j. klaritromycín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií),
- flukonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- ketokonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- itrakonazol (liek na liečbu plesňových infekcií),
- metadon (liek používaný na liečbu závislosti od opiátov),
- warfarín (liek na zníženie zrážavosti krvi),
- hormonálnu antikoncepciu (napr. "tabletky"),
- atazanavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- lopinavir/ritonavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- fosamprenavir (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- efavirenz (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- etravirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- rilpivirín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- zidovudín (ďalší liek na liečbu infekcie HIV),
- elvitegravir/kobicistat (iný liek na liečbu infekcie HIV).

Váš lekár bude pozorne sledovať účinok Viramunu a ktorýkoľvek z týchto liekov, ak ich užívate spolu s Viramune.

## **Užívanie Viramunu s jedlom a nápojmi**

Nie sú žiadne obmedzenia pri používaní Viramunu s jedlom a nápojmi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate Viramune, máte ukončiť dojčenie. Ak máte HIV infekciu, vo všeobecnosti sa odporúča, aby ste nedojčili, pretože je možné, že sa vaše dieťa môže nakaziť HIV infekciou z materského mlieka.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Pri užívaní Viramune môžete pociťovať únavu. Ak sa venujete činnostiam ako je vedenie vozidla, obsluha nástrojov alebo strojov, buďte opatrný. Ak pociťujete únavu, máte sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam ako je vedenie vozidla alebo obsluha akýchkoľvek nástrojov alebo strojov.

## **Viramune obsahuje laktózu**

Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu (mliečny cukor).

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Viramune**

Viramune nesmiete užívať samostatne. Musíte ho užívať s minimálne dvomi ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky.



Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### Dávkovanie:

Dospelí:

Dávka je jedna 200 mg tableta Viramune denne počas prvých 14 dní liečby (úvodné obdobie). Pre toto úvodné obdobie je dostupné osobitné liečebné štartovacie balenie s 200 mg tabletami Viramune. Po 14 dňoch je zvyčajná dávka jedna 400 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne.

Je veľmi dôležité, aby ste užívali len jednu tabletu Viramune denne počas prvých 14 dní (úvodné obdobie). Ak sa u vás počas tohto obdobia vyvinie akákoľvek vyrážka, nezačnite užívať Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním, ale to prekonzultujte s lekárom.

Potvrdilo sa, že 14 dňové úvodné obdobie znížilo riziko kožnej vyrážky.

Pacientov, ktorí už užívajú tablety s okamžitým uvoľňovaním alebo perorálnu suspenziu možno prestaviť na tablety s predĺženým uvoľňovaním bez úvodného obdobia.

Keďže Viramune sa musí vždy užívať spolu s inými HIV antiretrovírusovými liekmi, musíte pozorne sledovať pokyny pre ostatné lieky. Tie sú uvedené v písomných informáciách pre používateľov týchto liekov.

Viramune je tiež dostupný vo forme perorálnej suspenzie (pre všetky vekové skupiny, skupiny telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela).

Musíte pokračovať v užívaní Viramune tak dlho, ako vám nariadil váš lekár.

Ako je vysvetlené v časti vyššie „Upozornenia a opatrenia“, váš lekár bude sledovať vaše pečenné testy alebo vedľajšie účinky, ako je vyrážka. V závislosti od výsledkov sa môže váš lekár rozhodnúť liečbu Viramunom prerušiť alebo zastaviť. Vaš lekár môže potom rozhodnúť o opätovnom začatí liečby s nižšou dávkou.

Ak máte poruchu funkcie obličiek alebo pečene akéhokoľvek stupňa závažnosti, prosím, užívajte len tablety Viramune 200 mg alebo perorálnu suspenziu Viramune 50 mg/5 ml.

Tablety Viramune s predĺženým uvoľňovaním užívajte len ústami. Tablety s predĺženým uvoľňovaním nežujte. Viramune môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **Ak užijete viac Viramune, ako máte**

Neužívajte viac Viramune ako vám predpísal váš lekár a ako je popísané v tejto písomnej informácii pre používateľov. V súčasnosti je málo informácií o predávkovaní sa Viramunom. Ak ste užili viac Viramune ako ste mali, prekonzultujte to so svojím lekárom.

#### **Ak zabudnete užiť Viramune**

Pokúste sa nevynechať dávku. Ak zistíte do 12 hodín od doby, kedy mala byť dávka užitá, že ste dávku vynechali, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak už ubehlo viac ako 12 hodín odkedy mala byť dávka užitá, užite až svoju nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

#### **Ak prestanete užívať Viramune**

Užívaním všetkých liekov vo vhodnom čase:

- výrazne zvýšite účinnosť vašej kombinácie antiretrovírusových liekov,
- znížite riziko rezistencie vašej HIV infekcie na vaše antiretrovírusové lieky.

Je dôležité, aby ste pokračovali v správnom užívaní Viramunu, tak ako je uvedené vyššie, pokiaľ váš lekár nenariadi liečbu prerušiť.

Ak ste prerušili užívanie Viramunu na dlhšie ako 7 dní, váš lekár vám poradí ako znovu začať 14 dňovú úvodnú liečbu tabletami Viramune (ako bolo popísané vyššie), predtým ako sa vrátite k dávke Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov (tukov) a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ako je uvedené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“ najzávažnejším vedľajším účinkom Viramunu sú ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie a závažné poškodenie pečene. Tieto reakcie sa hlavne vyskytujú v prvých 18 týždňoch liečby s Viramunom. Preto je to dôležité obdobie vyžadujúce si dôkladné sledovanie vašim lekárom.**

Ak niekedy spozorujete akékoľvek príznaky vyrážky, okamžite informujte svojho lekára.

Ak sa objaví vyrážka, je obvyčajne mierna až stredne závažná. U niektorých pacientov však vyrážka, ktorá sa objavila ako pl'uzgier, môže byť závažná alebo život ohrozujúca (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza) a zaznamenali sa aj úmrtia. Najviac prípadov závažnej a miernej/stredne závažnej vyrážky sa vyskytlo v prvých šiestich týždňoch liečby.

Ak sa objaví vyrážka a tiež pociťujete nevoľnosť, musíte prerušiť liečbu a okamžite navštíviť svojho lekára.

Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (alergia). Takéto reakcie sa môžu objaviť vo forme anafylaxie (závažná forma alergickej reakcie) s príznakmi, ako napríklad:

- vyrážka
- opuch tváre
- sťažené dýchanie (bronchiálny spazmus)
- anafylaktický šok

Reakcie z precitlivenosti sa tiež môžu vyskytnúť ako vyrážka s ďalšími vedľajšími účinkami, ako sú:

- horúčka
- tvorba pl'uzgierov na vašej pokožke
- vrede v ústnej dutine
- zápal očí
- opuch tváre
- celkový opuch
- dýchavičnosť
- bolesti svalov a kĺbov
- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia)
- celkový pocit ochorenia
- závažné problémy s pečeňou alebo obličkami (zlyhanie pečene alebo obličiek).

Ihneď povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás objaví vyrážka a hocijaké iné vedľajšie účinky reakcie z precitlivenosti (alergie). Takéto reakcie môžu byť život ohrozujúce.

Pri užívaní Viramunu sa hlásili aj abnormálne pečeňové funkcie. Tieto zahŕňajú niekoľko prípadov zápalu pečene (hepatitída), ktoré môžu byť náhle a intenzívne (fulminantná hepatitída) a zlyhania pečene, ktoré môžu byť smrteľné.

Povedzte vášmu lekárovi, ak pocítite niektoré z nasledovných klinických príznakov poškodenia pečene:

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka),
- bolesť brucha.

Pacienti dostávajúci Viramune 200 mg tablety počas 14 dňovej úvodnej fázy pocítovali vedľajšie účinky popísané nižšie:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka,
- horúčka,
- bolesť hlavy,
- bolesť brucha,
- pocit na vracanie (nevoľnosť),
- hnačka (diarhoea),
- pocit vyčerpanosti (únava).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie (precitlivosť),
- alergická reakcia charakterizovaná vyrážkou, opuchom tváre, ťažkosťami pri dýchaní (bronchiálny spazmus) alebo anafylaktickým šokom,
- reakcia vyvolaná liekom so systémovými príznakmi (reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi),
- náhly a intenzívny zápal pečene (fulminantná hepatitída),
- závažné a život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza),
- žltá pokožka (žltáčka),
- žihľavka (urtikária),
- tekutina pod kožou (angioneurotický edém),
- vracanie,
- bolesť svalov (myalgia),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- znížený počet bielych krviniek (granulocytopenia),
- abnormálne funkčné pečeňové testy,
- znížená hladina fosforu v krvi,
- zvýšený tlak krvi.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- zápal pečene (hepatitída),
- znížený počet červených krviniek (anémia).

Pacienti dostávajúci Viramune tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne pri udržiavacej fáze pocítovali vedľajšie účinky popísané nižšie:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka,
- bolesť hlavy,
- bolesť brucha,
- pocit na vracanie (nevoľnosť),
- zápal pečene (hepatitída),

- pocit vyčerpanosti (únava),
- abnormálne funkčné pečeňové testy,
- horúčka,
- vracanie,
- hnačka (diarrhoea).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie (precitlivosť),
- alergická reakcia charakterizovaná vyrážkou, opuchom tváre, ťažkosťami pri dýchaní (bronchiálny spazmus) alebo anafylaktickým šokom,
- reakcia vyvolaná liekom so systémovými príznakmi (reakcia vyvolaná liekom s eozinofiiliou a systémovými príznakmi),
- náhly a intenzívny zápal pečene (fulminantná hepatitída),
- závažné a život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza),
- znížený počet červených krviniek (anémia),
- znížený počet bielych krviniek (granulocytopenia),
- žltá pokožka (žltáčka),
- žihľavka (urtikária),
- tekutina pod kožou (angioneurotický edém),
- bolesť svalov (myalgia),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- znížená hladina fosforu v krvi,
- zvýšený tlak krvi.

Keď sa Viramune použil v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi hlásili sa tiež nasledovné udalosti:

- znížený počet červených krviniek alebo krvných doštičiek,
- zápal pankreasu,
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože.

Tieto udalosti často súviseli s inými antiretrovírusovými liekmi a dá sa očakávať, že sa vyskytnú pri podávaní Viramunu v kombinácii s inými liekmi. Nie je však pravdepodobné, že sú tieto udalosti spôsobené liečbou s Viramune.

### **Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých**

Môže sa vyskytnúť zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia), ktoré je častejšie u detí. Zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktoré môže súvisieť s liečbou nevirapínom, sa tiež častejšie pozorovalo u detí. Rovnako ako pri príznakoch vyrážky, prosím, informujte vášho lekára o akýchkoľvek vedľajších účinkoch.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Viramune**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri alebo fľaške po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Viramune sa má po otvorení fľašky spotrebovať do 2 mesiacov.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Viramune obsahuje**

- Liečivo je nevirapín. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg nevirapínu.
- Ďalšie zložky sú: laktóza (ako monohydrát), hypromelóza, žltý oxid železitý a magnéziumstearát.

### **Ako vyzerá Viramune a obsah balenia**

Žlté, okrúhle a bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú asi 9,3 x 19,1 mm, na jednej strane majú vyrazené V04 a na strane druhej symbol spoločnosti. Viramune 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dodávajú v blistroch s 30 alebo 90 tabletami s predĺženým uvoľňovaním v škatuľke. Alternatívne sa vo fľaškách dodáva 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním Viramune 400 mg. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Viramune je tiež dostupný ako perorálna suspenzia alebo tablety.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

alebo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paríž  
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim 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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.