

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Viramune 200 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af nevirapíni (vatnsfrítt).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 318 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hver tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, sporöskjulaga og kúptar töflur. Á annarri hliðinni er kóðinn „54 193“ þar sem eitt deilistrik skilur að „54“ og „193“. Á hinna hliðinni er merki fyrirtækisins. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viramune er ætlað sem hluti af samsettri lyfjameðferð með öðrum andretróveirulyfjum, til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri (sjá kafla 4.2).

Reynsla af notkun Viramune hefur aðallega fengist í samsetningum með núkleósíð bakritahemlum (nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Val á meðferð eftir Viramune ætti að byggjast á klínískri reynslu og næmisprófum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viramune skal gefið af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkinga.

Skammtar

Sjúklingar 16 ára og eldri

Ráðlagður skammtur af Viramune er ein 200 mg tafla einu sinni á sólarhring fyrstu 14 dagana (nota skal þennan aðlögunartíma (lead-in period) þar sem komið hefur í ljós að það lækkar tíðni útbrot) og síðan ein 200 mg tafla tvisvar sinnum á sólarhring, gefið samtímis að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum.

Ef uppgötvast að skammti hefur verið sleppt innan 8 klst. frá því að átti að taka hann, á sjúklingurinn að taka þann skammt svo fljótt sem auðið er. Ef skammti hefur verið sleppt og meira en 8 klst. eru liðnar á sjúklingurinn einungis að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Til athugunar við skammtastjórnun

Ekki skal auka skammta af Viramune hjá sjúklingum sem fá útbrot á 14 daga aðlögunartímanum með 200 mg á sólarhring fyrr en útbrotin hafa hjaðnað. Fylgjast skal náið með einöngruðum útbrotum

(sjá kafla 4.4). Meðferð með 200 mg einu sinni á sólarhring skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapunkti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis.

Sjúklingar sem hætta að taka nevírapín lengur en í 7 daga eiga að hefja aftur meðferð með ráðlögðum skömmtum og nota tveggja vikna aðlögunartímann.

Það eru eitruverkanir sem krefjast þess að meðferð með Viramune sé hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Nevírapín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með 200 mg viðbótarskammti af nevírapíni á eftir hverri himnuskilun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem þurfa himnuskilun. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með $CL_{cr} \geq 20$ ml/mín, sjá kafla 5.2.

Skert lifrastarfsemi

Sjúklingar með alvarlega lifrabilun (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3) skulu ekki taka nevírapín. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Viramune 200 mg töflur, í skömmtum í samræmi við skammtaleiðbeiningar hér að framan, henta eldri börnum, einkum unglingum sem eru yngri en 16 ára og vega meira en 50 kg eða eru með stærra líkamsyfirborð en $1,25\text{ m}^2$ samkvæmt Mosteller formúlunni. Mixtúra, dreifa sem hægt er að skammta í samræmi við líkamspunga eða líkamsyfirborð, er fánleg fyrir sjúklinga í þessum aldurshópi sem vega minna en 50 kg eða eru með minna líkamsyfirborð en $1,25\text{ m}^2$ (einnig er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir Viramune mixtúru, dreifu).

Börn yngri en þriggja ára

Fyrir sjúklinga yngri en 3 ára og fyrir alla aðra aldurshópa er fánleg mixtúra, dreifa með hraða losun (vinsamlega skoðið viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)).

Lyfjagjöf

Taka á töflurnar inn með vökva og hvorki má mylja þær né tyggja. Viramune má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Endurtekin gjöf hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarleg útbrot, útbrot samfara almennum einkennum, ofnæmi eða lifrabólgu vegna nevírapíns sem leitt hefur til þess að meðferð var stöðvuð.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) eða ef ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst fyrr en að ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN.

Endurtekin gjöf aftur hjá sjúklingum sem hafa verið með ASAT eða ALAT > 5 ULN í fyrri meðferð með nevírapíni og ítrekað hefur orðið vart við óeðlilega lifrastarfsemi við endurtekna gjöf nevírapíns (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun á náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) vegna hættu á að plasmabéttni minnki og að dragi úr áhrifum nevírapíns (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Viramune á aðeins að nota með að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

Ekki á að nota Viramune sem eina andretróveirulyfið þar sem komið hefur í ljós að einlyfjameðferð með hvaða andretróveirulyfi sem er veldur veirunæmi.

Fyrstu 18 vikur meðferðar með nevírapíni er tvísýnt tímabil þar sem nauðsynlegt er að fylgjast náið með sjúklingum til að greina alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar (þar með talin tilvik Stevens-Johnson heilkennis og drepis í húðþekju (toxic epidermal necrolysis)), sem hugsanlega geta komið fram og alvarlega lifrabólgu/lifrabilun. Hættan á lifrar- og húðbreytingum er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hættu áfram fyrir hendi á hvers konar lifraráhrifum þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili. Kvenkyns sjúklingar og sjúklingar með háa CD4+ frumutalningu ($> 250/\text{mm}^3$ hjá fullorðnum konum og $> 400/\text{mm}^3$ hjá fullorðnum körlum) við upphaf meðferðar með nevírapíni eru í aukinni hættu á aukaverkunum á lifur ef sjúklingurinn hefur greinanlegan HIV-1 RNA veirufjölda í plasma - þ.e. ≥ 50 eintök/ml - við upphaf meðferðar með nevírapíni. Þar sem alvarlegar og lífshættulegar eiturveirar á lifur hafa sést í samanburðarrannsóknnum og rannsóknnum sem ekki voru með samanburði, fyrst og fremst hjá sjúklingum HIV-1 RNA veirufjölda í plasma 50 eintök/ml eða meiri, má ekki hefja meðferð með nevírapíni hjá fullorðnum konum með CD4+ frumutalningu hærri en $250 \text{ frumur}/\text{mm}^3$ eða hjá fullorðnum körlum með CD4+ frumutalningu hærri en $400 \text{ frumur}/\text{mm}^3$ sem hafa greinanlegt HIV-1 RNA í plasma nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Í sumum tilvikum hefur lifrarskaði haldið áfram þrátt fyrir að meðferð hafi verið hætt. Sjúklingar sem fá einkenni um lifrabólgu, alvarlegar húðbreytingar eða ofnæmi verða að hætta að nota nevírapín og leita samstundis eftir læknisfræðilegu mati. Ekki skal hefja meðferð með nevírapíni að nýju eftir að fram hafa komið alvarleg áhrif á lifur eða húð eða ef ofnæmi hefur komið fram (sjá kafla 4.3).

Fylgja skal nákvæmlega skammtaleiðbeiningum, sérstaklega á 14 daga aðlögunartímabilinu (sjá kafla 4.2).

Húðbreytingar

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar, þar með talin tilvik sem leiða til dauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni, einkum á fyrstu 6 vikum meðferðar. Þar á meðal eru tilvik um Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og ofnæmi sem lýsir sér sem útbrot, almenn einkenni og áhrif á innri líffæri (visceral involvement). Fylgjast skal mjög náið með sjúklingum á fyrstu 18 vikum meðferðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum ef einöngruð útbrot koma fram. Hætta skal meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá alvarleg útbrot eða útbrot í tengslum við almenn einkenni (svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennan lasleika), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Hætta skal meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá ofnæmi (sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi) sjá kafla 4.4.

Gjöf stærri en ráðlagðra skammta af nevírapíni getur aukið tíðni og alvarleika húðbreytinga svo sem Stevens-Johnson heilkennis og drepis í húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevírapíns.

Samtímis gjöf prednisóns (40 mg/sólarhring fyrstu 14 dagana sem Viramune er gefið) hefur ekki reynst draga úr tíðni útbrotanna sem tengjast gjöf nevírapíns og getur tengst aukinni tíðni og alvarleika útbrotanna fyrstu 6 vikur meðferðar með nevírapíni.

Nokkrir áhættuþættir við að framkalla alvarlegar húðbreytingar eru þekktir og er þar á meðal misbrestur á að fylgja 200 mg upphafsskömmum á sólarhring á aðlögunartímabilinu og mikil töf frá því að einkennum koma fyrst fram og þar til leitað er til læknis. Konur virðast vera í meiri hættu en karlar á að fá útbrot, hvort sem þær fá meðferð sem samanstendur meðal annars af nevírapíni eða meðferð sem felur ekki í sér nevírapín.

Sjúklingum skal tjáð að helstu eituráhrif nevírapíns séu útbrot. Þeim skal ráðlagt að segja læknum tafarlaust frá hvers konar útbrotum og forðast töf frá því að einkennum koma fram og þar til leitað er til læknis. Meirihluti útbrotanna sem tengjast nevírapíni koma fram innan 6 vikna frá því að meðferð hefst. Því skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til útbrotanna þetta tímabil. Sjúklingum skal sagt að ekki megi auka skammta, ef einhver útbrot koma fram á tveggja vikna skammtaþlögunartímanum, þar til útbrotin hafa hjaðnað. Meðferð með 200 mg einu sinni á sólarhring skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapiunti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis.

Allir sjúklingar sem fá alvarleg útbrot eða útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennan lasleika, eiga að hætta lyfjameðferð og leita samstundis eftir lækisfræðilegu mati. Hjá þessum sjúklingum má ekki hefja meðferð með nevírapíni að nýju.

Ef grunur vaknar um útbrot af völdum nevírapíns hjá sjúklingum skal gera prófanir á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með í meðallagi eða miklar hækkanir (ASAT eða ALAT > 5 ULN) skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt.

Hætta skal notkun nevírapíns fyrir fullt og allt og ekki má hefja meðferð á ný ef ofnæmi kemur fram sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkun (lymphadenopathy), auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrringafæð og truflun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Áhrif á lifur

Alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn lifrabólga, hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil sem krefst náins eftirlits. Hættan á aukaverkunum á lifur er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hættan áfram fyrir hendi þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili meðan á meðferð stendur.

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevírapíns.

Hækkun ASAT og ALAT gilda $\geq 2,5$ ULN og/eða lifrabólguþýkingu B og/eða C samtímis við upphaf meðferðar með andretróveirulyfjum, tengist almennt aukinni hættu á aukaverkunum á lifur meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur, þar með er talin meðferð sem samanstendur meðal annars af nevírapíni.

Kvenkyns sjúklingar og há CD4+ frumutalning við upphaf meðferðar með nevírapíni hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir tengist aukinni hættu á að fá aukaverkanir á lifur. Konur eru í þrefalt meiri hættu en karlar að fá einkennum um aukaverkanir á lifur, oft ásamt útbrotum (5,8% á móti 2,2%), og sjúklingar af báðum kynjum, sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir, með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma, með háa CD4+ frumutalningu við upphaf meðferðar með nevírapíni eru í aukinni hættu á að fá einkennum um aukaverkanir á lifur vegna nevírapíns. Í afturvirkri rannsókn á aðallega sjúklingum með HIV-1 veirufjölda í plasma 50 eintök/ml eða fleiri, voru konur með CD4+ frumutalningu > 250 frumur/mm³ í tólfalt meiri hættu á að fá einkennum um aukaverkanir á lifur í samanburði við konur með CD4+ frumutalningu < 250 frumur/mm³ (11% á móti 0,9%). Aukin hættu kom fram hjá körlum með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma og CD4+ frumutalningu > 400 frumur/mm³ (6,3% á móti 1,2% hjá mönnum með CD4+ frumutalningu < 400 frumur/mm³).

Þessi aukna hættu á eitruverkunum byggð á CD4+ frumutalningar þröskuldum hefur ekki verið greind hjá sjúklingum með ógreinanlegan (þ.e. < 50 eintök/ml) veirufjölda í plasma.

Sjúklingar skulu upplýstir um að lifraráhrif séu ein af helstu eitruverkunum nevírapíns og að náðið eftirlit sé því nauðsynlegt fyrstu 18 vikurnar. Þeir skulu upplýstir um að komi fram einkennum sem benda til lifrabólgu, skulu þeir hætta að nota nevírapín og leita samstundis eftir lækisfræðilegu mati sem getur falist í prófum á lifrarstarfsemi.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Framkvæma á klínísk efnapróf, þar á meðal lifrarpróf, áður en meðferð með nevírapíni hefst og með viðeigandi millibili meðan á meðferð stendur.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa við notkun nevírapíns, sumar á allra fyrstu vikum meðferðar.

Hækkun lifrarentsímna án einkenna er algeng og er ekki endilega frábending fyrir notkun nevírapíns. Hækkun GGT án einkenna er ekki frábending fyrir áframhaldandi notkun.

Lifrarpróf skulu gerð á tveggja vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðar, eftir þriðja mánuðinn og síðan reglulega. Lifrarpróf skulu gerð ef sjúklingur finnur fyrir vísbendingum eða einkennum sem benda til lifrabólgu og/eða ofnæmis.

Ef ASAT eða ALAT $\geq 2,5$ ULN fyrir eða meðan á meðferð stendur á að gera lifrarpróf oftari þegar sjúklingur kemur í venjubundið eftirlit. Ekki skal gefa sjúklingum nevírapín sem eru með ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst og ekki fyrr en ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN (sjá kafla 4.3).

Læknar og sjúklingar skulu vera vakandi fyrir fyrirboðandi einkennum eða þegar lifrabólga kemur fram, svo sem lystarleysi, ógleði, gula, gallrauðamiga, gallleysishægðir (acholic stools), lifrarstækkun eða eymsli í lifur. Sjúklingum skal sagt að leita lækisadstoðar strax ef þessi einkenni koma fram.

Ef ASAT eða ALAT eykst í > 5 ULN á meðan á meðferð stendur skal hætta notkun nevírapíns tafarlaust. Ef ASAT og ALAT lækkar aftur að upphafsgildum, og ef sjúklingurinn sýnir engar klínískar vísbendingar eða einkennum lifrabólgu, fær ekki útbrot eða almenn einkenni eða ef ekki koma fram aðrar niðurstöður, sem benda til vanstarfsemi líffæra, getur verið hugsanlegt að hefja notkun nevírapíns aftur með upphafsskammti 200 mg/sólarhring í 14 daga og síðan 400 mg/sólarhring, en hvert tilvik skal metið fyrir sig. Í þessum tilvikum þarf að gera tíðari mælingar á lifrarstarfsemi. Ef óeðlileg lifrarstarfsemi endurtekur sig skal hætta notkun nevírapíns fyrir fullt og allt.

Ef lifrabólga kemur fram, sem lýsir sér sem lystarleysi, ógleði, uppköst, gula OG niðurstöður rannsókna verða óeðlilegar (svo sem að þær bendi til miðlungs eða alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (GGT er ekki meðtalið)), skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt. Ekki skal hefja aftur gjöf Viramune hjá sjúklingum sem þurfa að hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna lifrabólgu af völdum nevírapíns.

Lifransjúkdómar

Öryggi og verkun Viramune hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifransjúkdóma. Notkun Viramune er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3). Niðurstöður lyfjahvarfa benda til þess að gæta skuli varúðar þegar nevírapín er gefið sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, þar með er talin langvinn, virk lifrabólga, verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi á meðan á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast skal með þeim í samræmi við stöðluð vinnubrögð. Ef vísbendingar koma fram um að lifrarsjúkdómur hafi versnað hjá þessum sjúklingum á að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina.

Önnur varnaðarorð

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (post-exposure-prophylaxis (PEP)): Alvarleg lifrareitrun, þar með talin lifrabilun sem krefst lifrarígræðslu, hefur komið fram hjá einstaklingum sem ekki eru sýktir af HIV, sem fá stóra skammta af Viramune sem fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu, notkun sem ekki er viðurkennd. Notkun Viramune hefur ekki verið metin í sérstakri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (PEP), einkum varðandi meðferðarlengd, og er því eindregið mælt gegn þeirri notkun.

Samsett meðferð með nevírapíni lækna ekki sjúklinga sem eru sýktir af HIV-1. Sjúklingar geta fundið fyrir veikindum sem tengjast langt genginni HIV-1 sýkingu, þar með töldum tækifærissýkingum.

Ekki ætti að nota getnaðarvarnir sem innihalda hormón aðrar en medroxyprógesterónasetat sem forðalyf (DMPA) sem einu getnaðarvörnina hjá konum sem taka Viramune þar sem nevírapín getur lækkað plasmabéttni þessara lyfja. Af þessari ástæðu, og til að minnka líkur á að smita aðra af HIV, er mælt með notkun getnaðarvarnar án hormóna (t.d. smokka). Auk þess skal fylgjast með lyfhrifum hormónameðferðar eftir tíðahvörf meðan á meðferð með nevírapíni stendur.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur:

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Í klínískum rannsóknum hefur Viramune verið tengt við hækkun á HDL kólesteróli og jákvæð áhrif á hlutfall milli heildarkólesteróls og HDL kólesteróls. Hins vegar, vegna skorts á sérhæfðum rannsóknum er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt. Auk þess hefur ekki verið sýnt fram á að Viramune valdi glúkósaröskunum.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum Pneumocystis jirovecii. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf benda til þess að samtímis notkun rifampicíns og nevírapíns sé ekki ráðlögð. Enn fremur er ekki mælt með samhliða notkun Viramune og eftirfarandi efnasambanda: efavírenz, ketókónazól, etravírín, rilpivírín, elvitegravír (samhliða kóbísistati),

atazanavír (samhliða ritónavíri), fosamprenavír (ef það er ekki gefið samhliða ritónavíri í litlum skömmtum) (sjá kafla 4.5).

Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukið hættu á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevírapín og zídóvúdín samhliða og þá sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.

Laktósi: Viramune töflur innihalda 636 mg laktósa í hverjum hámarkssólarhringsskammti. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nevírapín örvar CYP3A og mögulega CYP2B6 og kemur hámarks örvun fram innan 2-4 vikna frá upphafi margskammta meðferðar.

Við samhliða inntöku með nevírapíni getur styrkur efna sem umbrotna eftir þessari leið minnkað í plasma. Fylgjast þarf náið með virkni þeirra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 þegar þau eru notuð samhliða nevírapíni.

Frásog nevírapíns breytist ekki við neyslu fæðu, sýrubindandi lyfja eða lyfja sem innhalda alkalískan stuðpúða.

Upplýsingar um milliverkanir eru sýndar sem margfeldismeðaltal (geometric mean) með 90% öryggisbili (90% CI) þegar þau gögn lágu fyrir. ND = Ekki ákvarðað, ↑ = Aukning, ↓ = Lækkun, ↔ = Engin áhrif.

Lyf flokkuð eftir verkun	Milliverkun	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
<i>NRTI (Núkleósíð bakritahemlar)</i>		
Dídanósín 100-150 mg tvisvar á dag	Dídanósín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Dídanósín C _{min} ND Dídanósín C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Hægt er að nota Viramune með dídanósíni án skammtaæðlögunar.
Emtricitabín	Emtricitabín er ekki hemill á manna CYP 450 ensím.	Hægt er að nota Viramune með emtricitabíni án skammtaæðlögunar.
Abacavír	Í manna lifrarfrýmisögnum hamlaði abacavír ekki cytókróm P450 ísóforma.	Hægt er að nota Viramune með abacavír án skammtaæðlögunar.
Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag	Engar breytingar sást á úthreinsun lamivúdíns og dreifingarrúmmáli, sem bendir til þess að nevírapín hafi ekki hvetjandi áhrif á úthreinsun lamivúdíns.	Hægt er að nota Viramune með lamivúdíni án skammtaæðlögunar.

Stavúdín: 30/40 mg tvisvar á dag	Stavúdín AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavúdín C _{min} ND Stavúdín C _{max} $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03) Nevírapín: gildi virðast vera óbreytt miðað við fyrirliggjandi gögn.	Hægt er að nota Viramune með stavúdíni án skammtaaðlögunar.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á dag	Tenófóvír plasmagildi haldast óbreytt við samhliða notkun með nevírapíni. Plasmagildi nevírapíns breyttust ekki við samhliða notkun tenófóvírs.	Hægt er að nota Viramune með tenófóvíri án skammtaaðlögunar.
Zídóvúdín 100-200 mg þrisvar á dag	Zídóvúdín AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,96) Zídóvúdín C _{min} ND Zídóvúdín C _{max} $\downarrow$ 0,70 (0,49-1,04) Nevírapín: Zídóvúdín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með zídóvúdíni án skammtaaðlögunar. Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukið hættu á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevírapín og zídóvúdín samhliða og þá sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.
NNRTI (Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð)		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	Efavírenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66-0,86) Efavírenz C _{min} $\downarrow$ 0,68 (0,65-0,81) Efavírenz C _{max} $\downarrow$ 0,88 (0,77-1,01)	Ekki er ráðlagt að nota efavírenz og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4) vegna samanlagðra eituráhrifa auk þess sem samsetningin hefur ekki betri verkun en annar hvor bakritahemillinn sem ekki er núkleósíð einn og sér (niðurstöður 2NN rannsóknar má sjá í kafla 5.1).
Etravírín	Samhliða notkun etravíríns með nevírapíni getur valdið marktækri lækkun á plasmabéttni etravíríns og minnkun lyfhrifa etravíns.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
Rilpivírín	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
PI (Próteasa hemlar)		
Atazanavír/ritónavír 300/100 mg einu sinni á dag	Atazanavír/r 300/100 mg: Atazanavír/r AUC $\downarrow$ 0,58 (0,48-0,71)	Ekki er ráðlagt að nota atazanavír/ritónavír og Viramune samhliða

400/100 mg einu sinni á dag	Atazanavír/r $C_{\min}$ ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavír/r $C_{\max}$ ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavír/r 400/100 mg</u> Atazanavír/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavír/r $C_{\min}$ ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavír/r $C_{\max}$ ↔ 1,02 (0,85-1,24) (samanborið við 300/100 mg án nevírapíns) Nevírapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevírapín $C_{\min}$ ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevírapín $C_{\max}$ ↑ 1,17 (1,09-1,25)	(sjá kafla 4.4).
Darúnavír/ritónavír 400/100 mg tvisvar á dag	Darúnavír AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darúnavír $C_{\min}$ ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darúnavír $C_{\max}$ ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevírapín AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevírapín $C_{\min}$ ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevírapín $C_{\max}$ ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Hægt er að nota Viramune með darúnavíri án skammtaaðlögunar.
Fosamprenavír 1.400 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavír $C_{\min}$ ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavír $C_{\max}$ ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevírapín AUC : ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevírapín $C_{\min}$: ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevírapín $C_{\max}$: ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Ekki er ráðlagt að gefa fosamprenavír samhliða Viramune ef fosamprenavír er ekki gefið samhliða ritónavíri (sjá kafla 4.4).
Fosamprenavír/ritónavír 700/100 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC: ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavír $C_{\min}$ ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavír $C_{\max}$ ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevírapín AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevírapín $C_{\min}$ ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevírapín $C_{\max}$ ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Hægt er að nota Viramune með fosamprenavír/ritónavír án skammtaaðlögunar.
Lópínavír/ritónavír (hylki) 400/100 mg tvisvar á dag	<u>Fullorðnir sjúklingar:</u> Lópínavír AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lópínavír $C_{\min}$ ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lópínavír $C_{\max}$ ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Ráðlagt er að auka skammta lópínavír/ritónavír í 533/133 mg (4 hylki) eða 500/125 mg (5 töflur með 100/25 mg hver) tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viramune við samhliða gjöf með lópínavíri.

Lópínavír/rítónavír (mixtúra, lausn) 300/75 mg/m ² tvisvar á dag	<u>Börn:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hjá börnum skal íhuga stækkun skammta af lópínavír/rítónavír í 300/75 mg/m ² tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða, einkum hjá sjúklingum þar sem grunur er um skert næmi fyrir lópínavír/rítónavír.
Rítónavír 600 mg tvisvar á dag	Rítónavír AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Rítónavír C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Rítónavír C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevírapín: Engar klínískt mikilvægar breytingar sást á plasmagildi nevírapíns við samhliða notkun rítónavírs.	Hægt er að nota Viramune með rítónavíri án skammtaaðlögunar.
Saquínavír/rítónavír	Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir um saquínavír í mjúkum hylkjum, eftl (boosted) með rítónavíri, benda ekki til milliverkunar sem hefur klíníska þýðingu milli saquínavírs eftl með rítónavíri og nevírapíni.	Hægt er að nota Viramune með saquínavír/rítónavír án skammtaaðlögunar.
Tipranavír/rítónavír 500/200 mg tvisvar á dag	Engin sérstök milliverkunarrannsókn hefur verið gerð. Takmörkuð gögn úr fasa IIa rannsókn á HIV-sýktum einstaklingum hafa sýnt 20% minnkun á TPV C _{min} sem er ekki klínískt mikilvæg.	Hægt er að nota Viramune með típranavíri án skammtaaðlögunar.
Inngönguhemlar (Entry Inhibitors)		
Enfuvirtide	Vegna efnaskiptaferlis er ekki að vænta klínískra milliverkana sem máli skipta milli enfuvirtide og nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með enfuvirtide án skammtaaðlögunar.
Maraviroc 300 mg einu sinni á dag	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) miðað við fyrirbyggjandi gögn Nevírapín styrkur ekki mældur, ekki búist við áhrifum.	Hægt er að nota Viramune með maraviroc án skammtaaðlögunar.
Samrunahemlar (Integrase Inhibitors)		
Elvitegravír/kóbísistat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Kóbísistat, cytókróm P450 3A hemill, hemur marktækt lifrarendím sem og aðra efnaskiptaferla. Þess vegna er líklegt að samhliða notkun myndi leiða til breytinga á plasmabéttni kóbísistats og Viramune.	Ekki er ráðlagt að gefa Viramune samhliða elvitegravíri í samsettri meðferð með kóbísistati (sjá kafla 4.4).

Raltegravir 400 mg tvisvar á dag	Engin fyrirbyggjandi gögn. Vegna efnaskiptaferlis raltegravir er ekki að vænta milliverkunar.	Hægt er að nota Viramune með raltegravir án skammtaaðlögunar.
Sýklalyf		
Klaritrómýcín 500 mg tvisvar á dag	Klaritrómýcín AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritrómýcín C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritrómýcín C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevírapín AUC ↑ 1,26 Nevírapín C_{min} ↑ 1,28 Nevírapín C_{max} ↑ 1,24 miðað við fyrirbyggjandi gögn.	Útsetning fyrir klaritrómýcín minnkaði marktækt, útsetning fyrir 14-OH umbrotsefni jókst. Vegna minnkaðrar virkni virks umbrotsefnis klaritrómýcíns gegn <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> getur heildarvirkni gegn sýklinum breyst. Íhuga ætti aðra lyfjameðferð en klaritrómýcín svo sem azithromýcín. Mælt með því að fylgst sé með óeðlilegri lifrarstarfsemi.
Rifabútín 150 eða 300 mg einu sinni á dag	Rifabútín AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabútín C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabútín C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74). Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68). Greint var frá aukningu (um 9%) sem ekki hefur klínísku þýðingu á úthreinsun nevírapíns í samanburði við fyrirbyggjandi upplýsingar.	Ekki sást marktæk breyting á meðaltals lyfjahvarfþáttum rifabútíns og Viramune. Hægt er að nota Viramune með rifabútíni án skammtaaðlögunar. Hins vegar vegna mikils breytileika milli sjúklinga geta sumir sjúklingar orðið fyrir mikilli aukningu á útsetningu rifabútíns og geta verið í aukinni hættu á að fá eiturvekanir af völdum rifabútíns. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun.
Rifampicín 600 mg einu sinni á dag	Rifampicín AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín C_{min} ND Rifampicín C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevírapín AUC ↓ 0,42 Nevírapín C_{min} ↓ 0,32 Nevírapín C_{max} ↓ 0,50 miðað við fyrirbyggjandi gögn.	Notkun Viramune og rifampicín saman er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Læknar sem þurfa að meðhöndla sjúklinga, sem einnig eru sýktir af berklum og nota Viramune geta íhugað samhliða notkun rifabútíns í staðinn.
Sveppalyf		
Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag	Flúkónazól AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flúkónazól C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flúkónazól C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevírapín: útsetning: ↑100% samanborið við fyrirbyggjandi gögn þegar nevírapín er gefið eitt og sér.	Vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir Viramune, skal gæta varúðar ef lyfin eru gefin samhliða og fylgjast skal náið með sjúklingum.

Itrakónazól 200 mg fjórum sinnum á dag	Itrakónazól AUC ↓ 0,39 Itrakónazól C _{min} ↓ 0,13 Itrakónazól C _{max} ↓ 0,62 Nevírapín : Engin marktæk breyting sást á lyfjahvarfapáttum nevírapíns.	Íhuga skal skammtahækkun á ítrakónazóli þegar þessi tvö lyf eru gefin samhliða.
Ketókónazól 400 mg fjórum sinnum á dag	Ketókónazól AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketókónazól C _{min} ND Ketókónazól C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevírapín: plasmagildi: ↑ 1,15-1,28 samanborið við fyrirliggjandi gögn.	Ekki er ráðlagt að nota ketókónazól og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4).
VEIRUSÝKINGARLYF GEGN LANGVINNRI LIFRARBÓLGU B EÐA C		
Adefóvír	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði adefóvír smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Adefóvír hafði ekki áhrif á neinn hinna algengu CYP ísóforma sem vitað er að taki þátt í umbroti lyfja í manninum og er skilið út um nýru. Ekki er búist við að milliverkun hafi klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með adefóvíri án skammtaaðlögunar.
Entecavír	Entecavír er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cytókróm P450 (CYP450) ensím. Vegna efnaskiptaferlis entecavírs er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með entecavíri án skammtaaðlögunar.
Interferon (pegýlerað interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferon hafa engin þekkt áhrif á CYP3A4 eða 2B6. Ekki er reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með interferoni án skammtaaðlögunar.
Ríbavírín	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði ríbavírín smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Ríbavírín hamlar ekki cytókróm P450 ensímum og ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á eiturvekun um að ríbavírín hvetji lifrarendím. Ekki er búist við að milliverkun hafi klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með ríbavíríni án skammtaaðlögunar.
Telbivúdín	Telbivúdín er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cytókróm P450 (CYP450) ensímkerfið. Vegna efnaskiptaferlis telbivúdíns er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með telbivúdíni án skammtaaðlögunar.

SÝRUBINDANDI LYF		
Címetidín	Címetidín: Ekki sást marktæk breyting á lyfjahvarfabáttum címetidíns. Nevírapín C_{min} ↑ 1,07	Hægt er að nota Viramune með címetidíni án skammtaaðlögunar.
SEGAVERNARLYF		
Warfarín	Milliverkunin milli nevírapíns og segavernarlyfsins warfaríns er flókin, með möguleika á bæði aukningu og minnkun á storkutíma þegar lyfin eru notuð samhliða.	Nákvæmt eftirlit með storkuþáttum er skilyrði.
GETNAÐAR- VARNARLYF		
Depo-medroxyprógesterón asetat (DMPA) 150 mg á þriggja mánaða fresti	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevírapín AUC ↑ 1,20 Nevírapín C_{max} ↑ 1,20	Samhliða gjöf Viramune hefur ekki áhrif á egglosbælandi áhrif DMPA. Hægt er að nota Viramune með DMPA án skammtaaðlögunar.
Etínýl estradíól (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)	Ekki á að nota getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda hormón sem einu getnaðarvörnina hjá konum sem taka Viramune (sjá kafla 4.4). Viðeigandi skammtar af getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda hormón (til inntöku eða notkunar með öðrum hætti) öðrum en DMPA notuð samhliða Viramune hafa ekki verið ákvarðaðir með tilliti til öryggis og verkunar.
Noretindrón (NET) 1.0 mg einu sinni á dag	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
VERKJALYF/ ÓPÍÖT		
Metadón einstaklingsbundin skömmtun	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C_{min} ND Metadón C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Þegar sjúklingar í viðhaldsmeðferð með metadóni byrja meðferð með Viramune skal fylgjast með þeim með tilliti til vísbendinga um fráhvarfseinkenni og breyta metadónskömmtum í samræmi við það.

NÁTTÚRULYF		
jóhannesarjurt (St John's Wort)	Sermisgildi nevírapins geta lækkað við samhliða notkun náttúrulyfsins jóhannesarjurtar (St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i>). Þetta er vegna örvunar lyfjaumbrotaensíma og/eða flutningspróteina fyrir tilstilli jóhannesarjurtar.	Ekki má nota náttúrulyf sem innhalda jóhannesarjurt samhliða Viramune (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur tekur nú þegar jóhannesarjurt ætti að kanna nevírapíngildi og ef mögulegt er veirugildi og hætta notkun jóhannesarjurtar. Nevírapín gildi geta hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Aðlaga gæti þurft skömmtun Viramune. Örvandi áhrif geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð með jóhannesarjurt er hætt.

Aðrar upplýsingar:

Umbrotsefni nevírapins: Rannsóknir þar sem notaðar eru lifrarfrýmisagnir manna bentu til þess að engin áhrif væru á myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapins þegar dapsón, rifabútin, rifampicín og trímétóprím/súlfametoxazól eru til staðar. Ketókónazól og erýtrómýcín hamla marktækt myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga ekki að nota getnaðarvarnir til inntöku sem einu getnaðarvörnina þar sem nevírapín getur minnkað plasmastyrk þessara lyfja (sjá kafla 4.4 & 4.5).

Meðganga

Fyrirliggjandi gögn um þungaðar konur benda ekki til vanskapandi áhrifa né eiturvekana á fóstur/nýbura. Í dag liggja ekki fyrir önnur faraldsfræðileg gögn sem skipta máli. Engin sýnileg vanskapandi áhrif komu fram í rannsóknum á æxlun sem gerð var á þunguðum rottum og kaninum (sjá kafla 5.3). Ekki eru fyrirliggjandi neinar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir á þunguðum konum. Gæta skal varúðar þegar nevírapíni er ávísað handa þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Við ákvörðun um meðferð ætti að taka tillit til þess að lifrareitrun kemur oftast fyrir hjá konum með CD4+ frumutalningu hærri en 250 frumur/mm³ og greinanlegt HIV-1 RNA í plasma (50 eintök/ml eða fleiri) (sjá kafla 4.4). Nægjanleg gögn liggja ekki fyrir til að færa sönnur á að þó ekki sé til staðar aukin hætta á eiturvekunum hjá meðferðarreyndum konum sem eru við upphaf meðferðar með nevírapíni með ógreinanlegan veirufjölda (minni en 50 eintök/ml af HIV-1 í plasma) og CD4+ frumutalningu yfir 250 frumur/mm³ að sama eigi við um þungaðar konur. Allar slembaðar rannsóknir sem fjalla um þetta atriði útiloka þungaðar konur og þungaðar konur voru of fáar í hóprannsóknum sem og í safngreiningum.

Brjóstagjöf

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Í rannsóknum á eiturvekunum á æxlun sást skert frjósemi hjá rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega varðandi hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal hins vegar sjúklinga um að þeir geti fundið fyrir aukaverkunum eins og þreytu meðan á meðferð

með Viramune stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla. Finni sjúklingar fyrir þreytu eiga þeir að forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við meðferð með Viramune í öllum klínískum rannsóknum voru: útbrot, ofnæmisviðbrögð, lifrabólga, óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum, ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, hiti, höfuðverkur, og vöðvaverkir.

Reynsla eftir markaðssetningu hefur sýnt að alvarlegustu aukaverkanirnar eru Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), alvarleg lifrabólga/lifrabilun, og útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkun ásamt áhrifum á innfyli, svo sem lifrabólgu, eosínfíklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil og náð eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum sem má rekja til notkunar Viramune. Mat á tíðni er byggt á upplýsingum sem safnað hefur verið saman úr klínískum rannsóknum á aukaverkunum sem taldar eru tengjast meðferð með Viramune.

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar

Algengar	kyrningafæð
Sjaldgæfar	blóðleysi

Ónæmiskerfi

Algengar	ofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði)
Sjaldgæfar	bráðafnæmi
Mjög sjaldgæfar	útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni)

Taugakerfi

Algengar	höfuðverkur
----------	-------------

Meltingarfæri

Algengar	ógleði, uppköst, kviðverkir, niðurgangur
----------	--

Lifur og gall

Algengar	lifrabólga (þ.m.t. alvarlegar og lífshættulegar eiturvefningar á lifur) (1,9%)
Sjaldgæfar	gula
Mjög sjaldgæfar	svæsin lifrabólga (getur verið banvæn)

Húð og undirhúð

Mjög algengar	útbrot (12,5%)
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (getur verið banvænt) (0,2%), ofsabjúgur, ofsakláði.

Stoðkerfi og stoðvefir

Sjaldgæfar	liðverkur, vöðvaverkur
------------	------------------------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar	hiti, þreyta
----------	--------------

Rannsóknaniðurstöður

Algengar	óeðlileg próf á lifrarstarfsemi (aukning á alanín amínótransferasa; aukning á transamínösum; aukning á aspartat amínótransferasa; aukning á gamma-glutamyltransferasa, aukning á lifrarensímum; aukning á transamínösum í blóði
Sjaldgæfar	minnkun á fosfór í blóði, hækkaður blóðþrýstingur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í rannsókn 1100.1090, þaðan sem meirihluti tengdra aukaverkana ($n = 28$) er fenginn, voru sjúklingar sem fengu lyfleysu með hærri tíðni kyrningafæðar (3,3%) en sjúklingar sem fengu nevírapín (2,5%).

Bráðafnæmi kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu en sást ekki í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðniflokkun var metin út frá tölfræðilegum útreikningum sem byggðu á heildarfjölda sjúklinga sem fengu nevírapín í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum ($n = 2.718$).

Minnkun á fosfór í blóði og hækkaður blóðþrýstingur komu fram í klínískum rannsóknum við samhliða gjöf með tenofoviri/emtricitabíni.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Eftirtaldar aukaverkanir hafa einnig komið fram þegar nevírapín hefur verið notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum: brisbólga, úttaugakvilli og blóðflagnafæð. Þessar aukaverkanir eru venjulega í tengslum við önnur andretróveirulyf og hægt er að búast við að þau komi fram þegar nevírapín er notað í samsetningu með öðrum lyfjum, en hins vegar er ólíklegt að þessar aukaverkanir séu vegna meðferðar með nevírapíni. Heilkenni lifrar-nýrnabilunar hafa mjög sjaldan komið fram.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Algengasta aukaverkun nevírapíns eru útbrot, þar sem útbrot tengd Vírámune koma fram hjá 12,56% sjúklinga í samsettri meðferðaráætlun í samanburðarrannsóknum.

Útbrot eru venjulega væg eða í meðallagi slæm; rauðir, upphleyptir dílar á húð (maculopapular erythematous cutaneous eruptions) með eða án kláða, koma fram á bók, í andliti eða á útlimum. Ofnæmi (bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur og ofsakláði) hefur komið fram. Útbrot koma fram ein sér eða í tengslum við útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkunum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi.

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)). Lífshættuleg tilvik SJS, TEN og útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hafa komið fram. Meirihluti alvarlegra útbrot kom fram á

fyrstu 6 vikum meðferðar og í sumum tilvikum var innlögn á sjúkrahús nauðsynleg, þar af þurfti einn sjúklingur að gangast undir aðgerð (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Flestar afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður sem koma fram eru hækkuð gildi í prófum á lifrarstarfsemi, þar með talið á ALAT, ASAT, GGT, heildarbilirúbín og alkalískum fosfatasa. Hækkun GGT gilda án einkenna er algengast. Tilvik um gulu hafa komið fram. Tilvik lifrabólgu (alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn svæsin lifrabólga) hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með nevirápíni. Besta aðferðin til að sjá fyrir um alvarleg atvik varðandi lifur var brenglun á lifrarprófum við upphaf meðferðar (elevated baseline). Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil þar sem náði eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Börn

Byggt á reynslu úr klínískum rannsóknum hjá 361 barni, þar sem meirihlutinn fékk samsetta meðferð með zídóvúdíni og/eða dídánósíni, voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við nevirápín þær sömu og hjá fullorðnum. Kyrningafæð kom oftast fyrir hjá börnum. Í opinni klínískri rannsókn (ACTG 180) kom lyfjatengd kyrningafæð fyrir hjá 5/37 (13,5%) sjúklingum. Í ACTG 245, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu var tíðni alvarlegrar lyfjatengdrar kyrningafæðar 5/305 (1,6%). Einstök tilvik um Stevens-Johnson heilkenni eða Stevens-Johnson/drep í húðþekju heilkenni (toxic epidermal necrolysis transition syndrome) hafa komið fram hjá þessum sjúklingahópi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ekkert móteitur er þekkt við ofskömmtn nevirápíns. Skýrt hefur verið frá tilvikum Viramune ofskömmtnar á skammtabilinu 800 til 6.000 mg á sólarhring í allt að 15 daga. Sjúklingarnir fengu bjúg, rósahnúta (erythema nodosum), fundu fyrir þreytu, fengu hita, höfuðverk, svefnleysi, ógleði, lungnaíferðir, útbrot, svima, uppköst, hækkun transamínasa og léttust. Öll þessi einkenni gengu til baka þegar meðferð með nevirápíni var hætt.

Börn

Greint hefur verið frá einu tilviki um mikla ofskömmtn fyrir slysi hjá nýfæddu barni. Skammturinn sem tekinn var inn var 40 faldur ráðlagður skammtur af 2 mg/kg/sólarhring. Væg einangruð daufkyrningafæð og laktasahækkun í blóði komu fram en hurfu af sjálfu sér innan einnar viku án nokkurra klínískra vandamála. Einu ári síðar var þroski barnsins eðlilegur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, bakritahemlar nema núkleósíð, ATC-flokkur: J05A G01.

Verkunarháttur

Nevirápín er HIV-1 bakritahemill sem ekki er núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)). Nevirápín er hemill, án samkeppni, HIV-1 bakritans en hefur ekki líffræðilega mikilvæg hömlunaráhrif á HIV-2 bakrita eða á DNA pólýmerasa heilkjörnunga (eukaryotic) α , β , γ , eða δ .

Veiruhamlandi áhrif *in vitro*

Nevírapín hefur miðgildi EC_{50} (50% heftistyrkur) 63 nM gegn samsafni af hópi M HIV-1 ræktana úr ættkvíslum (clades) A, B, C, D, F, G og H og CRF (circulating recombinant forms) CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF afrituð í nýrnafrumur úr fósturvísu manna (embryonic kidney 293 cells). Í safni af 2.923, fyrst og fremst undirflokki B HIV-1 klínískum ræktunum var miðgildi EC_{50} 90 nM. Svipuð EC_{50} gildi fást þegar veiruhamlandi áhrif nevírapíns eru mæld í einkirningum úr blóði, gleypifrumum upprunnum úr einkirningum og frumulínum sem samanstanda af eítílfrumumæðrum. Nevírapín hafði enga veirueyðandi verkun í frumuræktum gegn stofnum úr hópi O HIV-1 og HIV-2.

Nevírapín ásamt efavírenzi sýndi mikil hamlandi áhrif á verkun gegn HIV-1 *in vitro* (sjá kafla 4.5) og hafði viðbótar til hamlandi áhrif með próteasahemlinum ritónavíri eða samrunahemlinum enfuvirtíði. Nevírapín hafði viðbótar til samverkandi áhrif á verkun gegn HIV-1 þegar það var notað samhliða próteasahemlunum amprenavíri, atazanavíri, indinavíri, lópínavíri, saquínavíri og típranavíri og núkleósíð bakritahemlunum abacavíri, didanósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. Lyfið adefóvír við lifrabólgu B veirusýkingu og lyfið ríbavírín við lifrabólgu C veirusýkingu höfðu hamlandi áhrif á virkni nevírapíns gegn HIV-1 *in vitro*.

Ónæmi

HIV-1 stofnar með skert næmi (100 - 250-falt) fyrir nevírapíni koma fram í frumuræktun. Greining á arfgerð sýndi stökkbreytingu á HIV-1 RT geni Y181C og/eða V106A háð veirustofni og hvaða frumulína var notuð. Tíminn að ónæmismyndun gegn nevírapíni í frumuræktun breyttist ekki þegar notuð var samsett meðferð með nevírapíni og nokkrum öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

Greining á arfgerð ræktana frá sjúklingum, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og veirumeðferð brást hjá ($n = 71$), sem fengu nevírapín einu sinni á sólarhring ($n = 25$) eða tvisvar á sólarhring ($n = 46$) í samsetningu með lamivúdíni og stavúdíni í 48 vikur sýndu að ræktanir frá 8/25 og 23/46 sjúklingum innihéldu eina eða fleiri af eftirfarandi NNRTI ónæmistengdum skiptum: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Krossónæmi

Hröð myndun HIV stofna, sem hafa krossónæmi gegn NNRT-hemlum, hefur sést *in vitro*. Búast má við krossónæmi gegn efavírenzi eftir veirufræðilegan brest með nevírapíni. Byggt á niðurstöðum ónæmisprófa má síðan nota meðferð sem inniheldur etravírín. Krossónæmi milli nevírapíns og HIV próteasahemla, HIV samrunahemla eða HIV inngönguhemla er ólíklegt þar sem verkunarmáti þeirra er ekki sá sami. Möguleikinn fyrir krossónæmi milli nevírapíns og núkleósíðbakritahemla er á sama hátt lítill því sameindirnar hafa mismunandi bindistaði á bakritanum.

Klínískar niðurstöður

Viramune hefur bæði verið metið hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir og þeim sem hafa verið meðhöndlaðir.

Rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð

2NN rannsókn

2 NN tvíþætta ekki núkleosíða rannsóknin (double non-nucleoside study) var slembuð, opin, fjölsetra, framskyggn rannsókn sem bar saman bakritahemlana (sem ekki eru núkleosíð) nevírapín, efavírenz og bæði lyfin gefin saman.

1.216 sjúklingar sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð með plasmagildi HIV-1 RNA > 5.000 eintök/ml við upphaf meðferðar voru settir á Viramune 400 mg einu sinni á sólarhring, Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring, efavírens 600 mg einu sinni á sólarhring eða Viramune (400 mg) og efavírenz (800 mg) einu sinni á sólarhring, ásamt stavúdíni og lamivúdíni í 48 vikur.

Aðalendapunkturinn, meðferðarrestur, var skilgreindur sem minna en $1 \log_{10}$ minnkun í plasmagildi HIV-1 RNA á fyrstu 12 vikunum eða 2 samfelldar mælingar af meira en 50 eintökum/ml frá viku 24 og síðar eða versnun sjúkdóms.

Miðgildi aldurs var 34 ár og u.þ.b. 64% sjúklinga voru karlkyns, miðgildi CD4+ frumufjölda var 170 frumur á mm^3 hjá hópnum sem fékk Viramune tvisvar á sólarhring og 190 frumur á mm^3 hjá efavírenz hópnum. Enginn marktækur munur var á lýðfræðilegum eða upphafseinkennum rannsóknarhópanna.

Aðal samanburður á verkun (primary efficacy comparison) sem var fyrirfram ákveðinn var á milli Viramune tvisvar á sólarhring og efavírenz hópsins.

Nevírapín tvisvar á sólarhring skömmtnin og efavírenz skömmtnin voru ekki marktækt ólíkar ($p = 0,091$) hvað varðar verkun mælda sem meðferðarrest eða þátt meðferðarrests, þar á meðal veirufæðilegur restur.

Samtímis notkun nevírapíns (400 mg) og efavírenz (800 mg) var tengd hæstu tíðni aukaverkana og hæstu tíðni meðferðarrests (53,1%). Vegna þess að meðferð með nevírapíni og efavírenzi hafði ekki viðbótar verkun og olli fleiri aukaverkunum en hvort lyf um sig er þessi meðferð ekki ráðlögð.

Tuttugu prósent sjúklinga sem fengu nevírapín tvisvar á sólarhring og 18% sjúklinga sem fengu efavírenz fengu að minnsta kosti eina 3. eða 4. stigs aukaverkun. Greint var frá lifrabólgu sem klínískri aukaverkun hjá 10 (2,6%) sjúklingum í hópnum sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 2 (0,5%) sjúklingum í hópnum sem fékk efavírenz. Hlutfall sjúklinga með a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun tengda eiturveikunum á lifur sem mældust á rannsóknarstofu var 8,3% fyrir hópinn sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 4,5% fyrir efavírenz hópinn. Hjá sjúklingum með eina 3. eða 4. stigs aukaverkun tengda eiturveikunum á lifur sem mældust á rannsóknarstofu var hlutfall sjúklinga sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða lifrabólgu C veiru 6,7% og 20,0% hjá hópnum sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 5,6% og 11,1% hjá hópnum sem fékk efavírenz.

2NN þriggja ára eftirfylgni rannsókn

Þetta er afturskyggn, fjölsetra rannsókn sem ber saman 3 ára veirueyðandi verkun Viramune og efavírenz í samsetningu með stavúdíni og lamivúdíni hjá 2NN sjúklingum frá viku 49 til viku 144. Sjúklingar sem tóku þátt í 2NN rannsókninni og voru enn í virkri eftirfylgni á rannsóknarstaðnum við viku 48 þegar rannsóknin hætti voru beðnir um að taka þátt í þessari rannsókn. Aðalendapunktur rannsóknar (prósenta sjúklinga með meðferðarrest) og aukaendapunktur ásamt grunnmeðferð voru svipaðir og í upphaflegu 2NN rannsókninni.

Greint var frá varanlegum viðbrögðum við Viramune í a.m.k. þrjú ár í þessari rannsókn og sýnt var fram á jafngildi, innan 10% marka, Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring og efavírenz, með tilliti til meðferðarrests. Hvorki aðal- ($p = 0,92$) né aukaendapunktur sýndu tölfræðilega marktækan mun milli efavírenz og Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring.

Rannsóknir hjá meðferðarreyndum sjúklingum

NEFA rannsókn

NEFA rannsóknin er stýrð, framskyggn, slembuð rannsókn sem mat meðferðarkosti fyrir sjúklinga sem skiptu frá meðferð byggðri á próteasahemli með ómerkjanlegri uppsöfnun í Viramune, efavírenz eða abacavír.

Í rannsókninni var 460 fullorðnum einstaklingum, sem fengu tvo núkleósíðbakritahemla og a.m.k. einn próteasahemil og höfðu plasma HIV-1 RNA gildi minni en 200 eintök/ml síðustu sex mánuði hið minnsta, slembiraðað í að skipta úr próteasahemlinum í Viramune (155 sjúklingar), efavírenz (156) eða abacavír (149).

Aðalendapunkturinn var dauði, versnun á heilkenni ónæmisbælingar sem var til staðar eða aukning á HIV-1 RNA gildum í 200 eintök eða fleiri á millilítra.

Eftir 12 mánuði er Kaplan-Meier mat á líkum þess að ná endapunkti 10% í Viramune hópnum, 6% í efavírenz hópnum og 13% í abacavír hópnum ($P = 0,10$ miðað við ITT (intention-to-treat) greiningu).

Heildartíðni aukaverkana var marktækt lægri (61 sjúklingur eða 41%) hjá hópnum sem fékk abacavír en hjá hópnum sem fékk nevirapín (83 sjúklingar eða 54%) eða hjá hópnum sem fékk efavírenz (89 sjúklingar eða 57%). Marktækt færri sjúklingar í abacavír hópnum (9 sjúklingar eða 6%) en í nevirapín hópnum (26 sjúklingar eða 17%) eða í efavírenz hópnum (27 sjúklingar eða 17%) hættu að taka lyfið vegna aukaverkana.

Smit fyrir og eftir fæðingu (Perinatal Transmission)

Margar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka notkun Viramune með tilliti til smits fyrir og eftir fæðingu, einkum HIVNET 012. Þessi rannsókn sýndi marktæka minnkun á útbreiðslu smits við notkun staks skammts af nevirapíni (13,1% ($n = 310$) í Viramune hópnum á móti 25,1% ($n = 308$) í zidóvúdín hópnum sem fékk örstutta meðferð ($p = 0,00063$)). Einlyfjameðferð með Viramune hefur verið tengd við myndun ónæmis fyrir bakritahemlum sem ekki eru nùkleósíð. Stakur skammtur nevirapíns gefinn móður eða ungbarni getur leitt til minni verkunar ef HIV meðferðaráætlunin felur í sér notkun nevirapíns aftur innan 6 mánaða eða fyrr hjá þessum sjúklingum. Samsett meðferð staks skammts af nevirapíni með öðrum andretróveirulyfjum dregur úr hættunni á myndun ónæmis gegn nevirapíni. Þar sem önnur andretróveirulyf eru aðgengileg skal gefa Viramune stakskammta meðferðina með andretróveirulyfjum með aðra verkun (eins og mælt er með í viðurkenndum alþjóðlegum leiðbeiningum).

Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga fyrir Evrópubúa hefur ekki verið staðfest. Enn fremur er ekki hægt að útiloka lifrareitrun hjá móður og barni í tilvikum þegar Viramune er gefið í stökum skammti til að koma í veg fyrir smit frá móður til barns.

Börn

Við greiningu eftir 48 vikur á upplýsingum úr suður-afrísku rannsókninni, BI 1100.1368, staðfestu niðurstöður að 4/7 mg/kg og 150 mg/m² skammtar af nevirapíni þoldust vel og höfðu verkun í meðferð á sjúkum börnum sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf. Í ljós kom að eftir 48 vikur var prósentu CD4+ frumna greinilega hagstæðari hjá báðum skammtahópnum. Einnig höfðu báðar skammta meðferðirnar áhrif til lækkunar veirufjölda (viral load). Í hvorugum hópi þessarar 48 vikna rannsóknar komu fram óvæntar niðurstöður um öryggi.

5.2 Lyfjahlvörf

Viramune töflur og mixtúra hafa reynst jafngild hvað varðar aðgengi og víxla má notkun þeirra í skömmtum allt að 200 mg.

Frásög: Nevirapín frásogast hratt ($> 90\%$) eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum með HIV-1 sýkingu. Aðgengi (absolute bioavailability) hjá 12 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum eftir gjöf staks skammts var $93 \pm 9\%$ (meðal SD) fyrir 50 mg töflu og $91 \pm 8\%$ fyrir mixtúru. Hámarksplasmaþéttni nevirapíns $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) náðist 4 klst. eftir gjöf staks 200 mg skammts. Eftir endurtekna skammta virðist hámarksþéttni nevirapíns vera línuleg á skammtabilinu 200 til 400 mg/sólarhring. Upplýsingar sem komið hafa fram í rituðu efni um 20 HIV-sýkta sjúklinga benda til þess að hjá sjúklingum sem taka 200 mg af nevirapíni tvisvar á dag sé C_{max} 5,74 $\mu\text{g/ml}$ (5,00 - 7,44) og C_{min} 3,73 $\mu\text{g/ml}$ (3,20 - 5,08) við jafnvægi og AUC 109,0 h* $\mu\text{g/ml}$ (96,0 - 143,5). Aðrar birtar upplýsingar styðja þessar niðurstöður. Langtímaverkun virðist líklegust hjá sjúklingum með lággildi nevirapíns yfir 3,5 $\mu\text{g/ml}$.

Dreifing: Nevirapín er fitusækið og er ójónað við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH). Eftir gjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál (V_{dss}) nevirapíns $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ sem bendir til þess að nevirapín hafi mikla dreifingu í mönnum. Nevirapín fer greiðlega yfir fylgju og finnst í brjóstamjólk. Nevirapín er um 60% bundið plasmapróteinum við plasmaþéttni milli 1 - 10 $\mu\text{g/ml}$. Þéttni nevirapíns í heila- og mænuvökva manna ($n = 6$) var 45% ($\pm 5\%$) af þéttni í plasma. Þetta hlutfall er um það bil jafnstórt og það brot sem ekki er bundið plasmapróteinum.

Umbrot og brotthvarf: *In vivo* rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna hafa sýnt að nevirapín er mikið umbrotið fyrir tilstilli cytókróm P450 (með oxun) umbrotsferlisins í nokkur hýdroxýleruð umbrotsefni. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna benda til að umbrot nevirapíns með oxun verði aðallega fyrir milligöngu P450 ísóensíma af CYP3A fjölskyldunni, enda þótt önnur ísóensím geta gegnt minni hlutverkum. Í rannsókn á massajafnvægi/útskilnaði hjá átta heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum sem fengu 200 mg af nevirapíni tvisvar á sólarhring til að ná jafnvægi og síðan stakan 50 mg skammt af ¹⁴C-nevirapíni endurheimtist um $91,4 \pm 10,5\%$ af geislamerktum skammti í þvagi ($81,3 \pm 11,1\%$) sem lýsir aðalútskilnaðarleiðinni borið saman við hægðir ($10,1 \pm 1,5\%$). Meira en 80% af geislavirkninni í þvagi var vegna glúkúróníðsamtenginga hýdroxýleraðra umbrotsefna. Þess vegna er umbrot fyrir tilstilli cytókróm P450, glúkúróníðsamtengingar og nýrnaútskilnaður glúkúróníðtengdra umbrotsefna lýsandi fyrir aðalumbrotsferil og brotthvarf nevirapíns hjá mönnum. Aðeins lítið brot ($< 5\%$) af geislavirkni í þvagi (stendur fyrir $< 3\%$ af heildarskammti) var vegna lyfsins sjálfs. Þess vegna er nýrnaútskilnaður aðeins lítill þáttur í útskilnaði á lyfinu sjálfu.

Sýnt hefur verið fram á að nevirapín hvetur lifrarensím cytókróm P450 umbrotsferilsins. Lyfjahlvörf fyrir sjálfhvatningu (autoinduction) einkennist af um 1,5 til 2-faldri aukningu á úthreinsun nevirapíns eftir inntöku þegar meðferð er haldið áfram úr stökum skammti í tveggja til fjögurra vikna meðferð með skömmtum 200 - 400 mg/sólarhring. Sjálfhvatning leiðir einnig til samsvarandi styttingar á lokahelmingunartíma nevirapíns í plasma úr um 45 klst. (stakur skammtur) í um 25 - 30 klst. eftir endurtekna skammta með 200 - 400 mg/sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi: Lyfjahlvörf nevirapíns eftir stakan skammt hafa verið borin saman hjá 23 sjúklingum með annaðhvort væga ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/mín}$), í meðallagi ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/mín}$) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/mín}$), eða lokastig nýrnasjúkdóms (ESRD) sem krefst himnuskilunar og 8 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/mín}$). Skert nýrnastarfsemi (væg, í meðallagi og alvarleg) leiddi ekki til marktækrar breytingar á lyfjahlvörfum nevirapíns. Hins vegar lækkaði AUC nevirapíns um 43,5% við útsetningu á einni viku hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm (ESRD) sem voru í himnuskilun. Einnig var uppsöfnun á hýdroxý-umbrotsefnum nevirapíns í plasma. Þessar niðurstöður benda til þess að 200 mg skammtur af nevirapíni til viðbótar við Viramune meðferðina eftir hverja himnuskilun gæti hjálpað til að vega upp á móti áhrifum himnuskilunarinnar á nevirapín úthreinsun. Að öðru leyti þarf ekki að breyta skömmtum nevirapíns hjá sjúklingum með $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/mín}$.

Skert lifrarstarfsemi: Í rannsókn sem gerð var við jafnvægi voru bornir saman 46 sjúklingar með væga ($n = 17$; Ishak stig 1-2), í meðallagi slæma ($n = 20$; Ishak stig 3-4), eða alvarlega ($n = 9$; Ishak stig 5-6, 8 sjúklingar voru með Child-Pugh A, fyrir einn sjúkling var Child-Pugh stig ekki viðeigandi) bandvefsaukningu í lifur sem mælieiningu fyrir skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingarnir sem voru rannsakaðir voru í andretróveirumeðferð sem innihélt Viramune 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í minnst 6 vikur áður en lyfjahlvörf voru mæld, miðgildi meðferðarlengdar var 3,4 ár. Í rannsókninni varð hvorki breyting á niðurstöðum lyfjahlvarfa við endurtekna skammta af nevirapíni né hinum fimm oxuðu umbrotsefnum.

Hins vegar var lágbéttni hærri en 9.000 ng/ml (tvöfalt eðlilegt meðaltal lágbéttni) hjá um 15% þessara sjúklinga með bandvefsaukningu í lifur. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með tilliti til vísbendinga um eiturvefkanir vegna lyfja.

Í lyfjahlvarfarannsókn með 200 mg stökum skammti af nevirapíni hjá HIV-neikvæðum sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B, $n = 4$) kom í ljós marktæk stækkun á AUC fyrir nevirapín hjá einum sjúklingi með Child-Pugh B og kviðarholsvökva (ascites) sem bendir til þess að hjá sjúklingum með versnandi lifrarstarfsemi og kviðarholsvökva getur verið hætta á uppsöfnun nevirapíns í blóðrásinni. Þar sem nevirapín örvar eigin

umbrot þegar það er gefið í endurteknum skömmtum, getur verið að þessi rannsókn á stökum skammti endurspegli ekki áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf við endurtekna skammta (sjá kafla 4.4).

Kyn og aldraðir

Í fjölþjóða 2NN rannsókninni var gerð undirrannsókn á lyfjahvörfum hjá 1.077 sjúklingum í þýðinu, þar af voru 391 kona. Úthreinsun nevírapíns var 13,8% minni hjá konunum en körlunum. Þessi munur er ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Ekki hægt að skýra kynjabundin mismun út frá líkamsstærð þar sem hvorki líkamsþungi né líkamsþyngdarstuðull (BMI) hafði áhrif á úthreinsun nevírapíns. Lyfjahvörf nevírapíns hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum virðast ekki breytast með aldri (á bilinu 19 - 68 ára) eða kynstofni (blökkumenn, menn af spænskum uppruna eða hvítir menn). Nevírapín hefur ekki verið sérstaklega kannað hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf nevírapíns eru fengnar úr tveimur frumheimildum: 48 vikna klínískri rannsókn á börnum í Suður Afríku (BI 1100.1368) þar sem þátttakendur voru 123 HIV-1 jákvæð börn á aldrinum 3 mánaða til 16 ára sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf; og greiningu á safni upplýsinga úr fimm rannsóknaráætlunum fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, sem náðu til 495 sjúklinga á aldrinum 14 daga til 19 ára.

Lyfjavarfaupplýsingar frá 33 sjúklingum (á aldrinum 0,77 – 13,7 ára) í öfluga sýnatökuhópnum sýndu að brotthvarf nevírapíns eykst með hækkunum aldri og á þann hátt í samræmi við aukið líkamsyfirborð. Við gjöf 150 mg/m² af nevírapíni tvisvar sinnum á sólarhring (eftir tveggja vikna aðlögunartíma með 150 mg/m² einu sinni á sólarhring) var rúmfræðilegt meðaltal (geometric mean) og meðaltal lágbéttni nevírapíns á milli 4-6 µg/ml (eins og takmarkið er miðað við upplýsingar frá fullorðnum). Auk þess var lágbéttni nevírapíns sambærileg fyrir þessar tvær aðferðir.

Greining á safni upplýsinga úr rannsóknaráætlunum 245, 356, 366, 377 og 403 fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, gerði ráð fyrir mati á sjúkum börnum yngri en 3 mánaða (n = 17) sem tóku þátt í þessum PACTG rannsóknum. Plasmabéttni nevírapíns sem mældist var innan þeirra marka sem mælist hjá fullorðnum og börnum á öðrum aldri, en hún var breytilegri milli sjúklinga, einkum á öðrum aldursmánuði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni. Í krabbameinsrannsóknum olli nevírapín lifraræxlum í rottum og músunum. Telja má líklegast að niðurstöðurnar tengist því hversu öflugur hvati nevírapín er á lifrarensím en ekki vegna eiturverkana þess á erfðæfni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristölluð sellulósa
Laktósi (sem einhýdrat)
Póvidón K25
Natríumsterkjuglýkólat
Kísiltvíoxíðkvoða
Magnesiumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Byrjunarpakkning

Pólývínýlklóríð (PVC)/álþynnur þar sem hægt er að þrýsta töflunum út (þynnuspjald með 7 töflum).
Öskjur sem innihalda 2 spjöld (14 töflur).

Viðhaldspakkningar

Pólývínýlklóríð (PVC)/álþynnur þar sem hægt er að þrýsta töflunum út (þynnuspjald með 10 töflum).
Öskjur sem innihalda 6 eða 12 spjöld (60 eða 120 töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. febrúar 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Viramune 50 mg/5 ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 10 mg/ml af nevírapíni (sem hemihýdrat).

Hver flaska inniheldur 2,4 g af nevírapíni (sem hemihýdrat) í 240 ml af Viramune mixtúru, dreifu.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 150 mg súkrósa, 162 mg sorbitól, 1,8 mg af metýl parahýdroxýbensóati og 0,24 mg af própýl parahýdroxýbensóati.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít eða beinhvít einsleit dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viramune er ætlað sem hluti af samsettri lyfjameðferð með öðrum andretróveirulyfjum, til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri (sjá kafla 4.2).

Reynsla af notkun Viramune hefur aðallega fengist í samsetningum með núkleósíð bakritahemlum (nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Val á meðferð eftir Viramune ætti að byggjast á klínískri reynslu og næmisprófum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viramune skal gefið af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkinga.

Skammtar

Sjúklingar 16 ára og eldri

Ráðlagður skammtur af Viramune er 20 ml (200 mg) af mixtúru, dreifu einu sinni á sólarhring fyrstu 14 dagana (nota skal þennan aðlögunartíma (lead-in period) þar sem komið hefur í ljós að það lækkar tíðni útbrot) og síðan 20 ml (200 mg) af mixtúru, dreifu tvisvar sinnum á sólarhring, gefið samtímis að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum.

Viramune er einnig fánlegt í 200 mg töflum fyrir sjúklinga 16 ára og eldri, eða eldri börn, sérstaklega unglinga, sem vega 50 kg eða meira eða eru með líkamsyfirborð stærra en 1,25 m².

Ef uppgötvast að skammti hefur verið sleppt innan 8 klst. frá því að átti að taka hann, á sjúklingurinn að taka þann skammt svo fljótt sem auðið er. Ef skammti hefur verið sleppt og meira en 8 klst. eru liðnar á sjúklingurinn einungis að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Til athugunar við skammtastjórnun

Ekki skal auka skammta af Viramune hjá sjúklingum sem fá útbrot á 14 daga aðlögunartímanum með 200 mg á sólarhring (4 mg/kg/sólarhring eða 150 mg/m² fyrir börn), fyrr en útbrotin hafa hjaðnað. Fylgjast skal náið með einöngruðum útbrotum (sjá kafla 4.4). Meðferð með 200 mg einu sinni á sólarhring skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapunkti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis.

Sjúklingar sem hætta að taka nevírapín lengur en í 7 daga eiga að hefja aftur meðferð með ráðlögðum skömmtum og nota tveggja vikna aðlögunartímann.

Það eru eitruverkanir sem krefjast þess að meðferð með Viramune sé hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Nevírapín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með 200 mg viðbótarskammti af nevírapíni á eftir hverri himnuskilun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem þurfa himnuskilun. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með CL_{cr} ≥ 20 ml/mín, sjá kafla 5.2.

Skert lifrastarfsemi

Sjúklingar með alvarlega lifrabilun (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3) skulu ekki taka nevírapín. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Heildarsólarhringsskammtur á ekki að vera stærri en 400 mg fyrir neinn sjúkling. Skammta Viramune hjá börnum má annað hvort miða við líkamsyfirborð eða líkamsþunga eins og segir hér á eftir: Miðað við líkamsyfirborð, sem reiknað er eftir Mosteller formúlu, er ráðlagur skammtur til inntöku fyrir sjúk börn á öllum aldri 150 mg/m² einu sinni á sólarhring í tvær vikur og síðan 150 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring.

Útreikningur á magni Viramune mixtúru, dreifu (50 mg/5 ml) sem hæfir börnum miðað við 150 mg/m² líkamsyfirborð skammta:

Líkamsyfirborð (m ²)	Magn (ml)
0,08 - 0,25	2,5
0,25 - 0,42	5
0,42 - 0,58	7,5
0,58 - 0,75	10
0,75 - 0,92	12,5
0,92 - 1,08	15
1,08 - 1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Mosteller formúla: Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{hæð (cm)} \times \text{þyngd (kg)}}{3.600}}$$

Miðað við líkamsþyngd er ráðlagður skammtur til inntöku fyrir sjúk börn allt að 8 ára 4 mg/kg einu sinni á sólarhring í tvær vikur og síðan 7 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrir sjúklinga 8 ára og eldri er ráðlagður skammtur 4 mg/kg einu sinni á sólarhring í tvær vikur og síðan 4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.

Útreikningur á magni af Viramune mixtúru, dreifu (50 mg/5 ml) sem hæfir börnum eftir tveggja vikna aðlögunartímann.

Þyngd (kg) sjúklinga < 8 ára miðað við 7 mg/kg líkamsþyngd skammta	Þyngd (kg) sjúklinga ≥ 8 ára miðað við 4 mg/kg líkamsþyngd skammta	Magn (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

Allir sjúklingar yngri en 16 ára sem fá Viramune mixtúru, dreifu ættu að láta vigta sig eða reikna út líkamsyfirborð reglulega til að hægt sé að meta hvort breyta þurfi skömmtum.

Lyfjagjöf

Mikilvægt er að allur skammtur sem mældur er af Viramune mixtúru, dreifu sé gefinn. Til að auðvelda það skal nota skammtasprautu. Ef annað mælitæki er notað (t.d. mælistaup eða mælskeið fyrir stærri skammta) þarf að skola það vandlega með vatni og gefa sjúklingnum einnig vatnið sem skolað var með. Viramune má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Endurtekin gjöf hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarleg útbrot, útbrot samfara almennum einkennum, ofnæmi eða lifrabólgu vegna nevírapíns sem leitt hefur til þess að meðferð var stöðvuð.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eða ef ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst fyrr en að ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN.

Endurtekin gjöf aftur hjá sjúklingum sem hafa verið með ASAT eða ALAT > 5 ULN í fyrri meðferð með nevírapíni og ítrekað hefur orðið vart við óeðlilega lifrarstarfsemi við endurtekna gjöf nevírapíns (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun á náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) vegna hættu á að plasmabættni minnki og að dragi úr áhrifum nevírapíns (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Viramune á aðeins að nota með að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

Ekki á að nota Viramune sem eina andretróveirulyfið þar sem komið hefur í ljós að einlyfjameðferð með hvaða andretróveirulyfi sem er veldur veiruónæmi.

Fyrstu 18 vikur meðferðar með nevírapíni er tvísýnt tímabil þar sem nauðsynlegt er að fylgjast náið með sjúklingum til að greina alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar (þar með talin tilvik Stevens-Johnson heilkennis og drepis í húðþekju (toxic epidermal necrolysis)), sem hugsanlega geta komið fram og alvarlega lifrabólgu/lifrabilun. Hættan á lifrar- og húðbreytingum er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hætta áfram fyrir hendi á hvers konar lifraráhrifum þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili. Kvenkyns sjúklingar og sjúklingar með háa CD4+ frumutalningu (> 250/mm³ hjá fullorðnum konum og > 400/mm³ hjá fullorðnum körlum) við upphaf meðferðar með nevírapíni eru í aukinni hættu á aukaverkunum á lifur ef sjúklingurinn hefur greinanlegan HIV-1 RNA veirufjölda í plasma - þ.e. ≥ 50 eintök/ml - við upphaf meðferðar með nevírapíni. Þar sem alvarlegar og lífshættulegar eitruverkanir á lifur hafa sést í samanburðarrannsóknunum og

rannsóknnum sem ekki voru með samanburði, fyrst og fremst hjá sjúklingum HIV 1 RNA veirufjöldi í plasma 50 eintök/ml eða meiri, má ekki hefja meðferð með nevirapíni hjá fullorðnum konum með CD4+ frumutalningu hærri en 250 frumur/mm³ eða hjá fullorðnum körlum með CD4+ frumutalningu hærri en 400 frumur/mm³ sem hafa greinanlegt HIV-1-RNA í plasma nema ávinningur vegi þyngra en áhættan.

Í sumum tilvikum hefur lifrarskaði haldið áfram þrátt fyrir að meðferð hafi verið hætt. Sjúklingar sem fá einkenni um lifrabólgu, alvarlegar húðbreytingar eða ofnæmi verða að hætta að nota nevirapín og leita samstundis eftir læknisfræðilegu mati. Ekki skal hefja meðferð með nevirapíni að nýju eftir að fram hafa komið alvarleg áhrif á lifur eða húð eða ef ofnæmi hefur komið fram(sjá kafla 4.3).

Fylgja skal nákvæmlega skammtaleiðbeiningum, sérstaklega á 14 daga aðlögunartímabilinu (sjá kafla 4.2).

Húðbreytingar

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar, þar með talin tilvik sem leiða til dauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevirapíni, einkum á fyrstu 6 vikum meðferðar. Þar á meðal eru tilvik um Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og ofnæmi sem lýsir sér sem útbrot, almenn einkenni og áhrif á innri líffæri. Fylgjast skal mjög náið með sjúklingum á fyrstu 18 vikum meðferðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum ef einöngruð útbrot koma fram. Hætta skal meðferð með nevirapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá alvarleg útbrot eða útbrot í tengslum við almenn einkenni (svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennt lasleika), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Hætta skal meðferð með nevirapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá ofnæmi (sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi) sjá kafla 4.4.

Gjöf stærri en ráðlagðra skammta af nevirapíni getur aukið tíðni og alvarleika húðbreytinga svo sem Stevens-Johnson heilkennis og dreps í húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevirapíns.

Samtímis gjöf prednisóns (40 mg/sólarhring fyrstu 14 dagana sem Viramune er gefið) hefur ekki reynst draga úr tíðni útbrot sem tengjast gjöf nevirapíns og getur tengst aukinni tíðni og alvarleika útbrot fyrstu 6 vikur meðferðar með nevirapíni.

Nokkrir áhættuþættir við að framkalla alvarlegar húðbreytingar eru þekktir og er þar á meðal misbrestur á að fylgja 200 mg upphafsskömmum á sólarhring (4 mg/kg eða 150 mg/m² fyrir börn) á aðlögunartímabilinu og mikil töf frá því að einkenni koma fyrst fram og þar til leitað er til læknis. Konur virðast vera í meiri hættu en karlar á að fá útbrot, hvort sem þær fá meðferð sem samanstendur meðal annars af nevirapíni eða meðferð sem felur ekki í sér nevirapín.

Sjúklingum skal tjáð að helstu eituráhrif nevirapíns séu útbrot. Þeim skal ráðlagt að segja læknum tafarlaust frá hvers konar útbrotum og forðast töf frá því að einkenni koma fram og þar til leitað er til læknis. Meirihluti útbrot sem tengjast nevirapíni koma fram innan 6 vikna frá því að meðferð hefst. Því skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til útbrot þetta tímabil. Sjúklingum skal sagt að ekki megi auka skammta ef einhver útbrot koma fram á tveggja vikna skammtaöðlögunartímanum þar til útbrotin hafa hjaðnað. Meðferð með 200 mg einu sinni á sólarhring skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapunkti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis. Sérstaklega er ráðlagt að hafa nákvæmt eftirlit með börnum, sérstaklega á fyrstu 18 vikum meðferðar þar sem þessi sjúklingahópur er mögulega minna líklegur til að taka eftir, eða tilkynna húðbreytingar.

Allir sjúklingar sem fá alvarleg útbrot eða útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennan lasleika eiga að hætta lyfjameðferð og leita samstundis eftir læknisfræðilegu mati. Hjá þessum sjúklingum má ekki hefja meðferð með nevírapíni að nýju.

Ef grunur vaknar um útbrot af völdum nevírapíns hjá sjúklingum skal gera prófanir á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með í meðallagi eða miklar hækkanir (ASAT eða ALAT > 5 ULN) skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt.

Hætta skal notkun nevírapíns fyrir fullt og allt og ekki má hefja meðferð á ný ef ofnæmi kemur fram sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkun (lymphadenopathy), auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosínfíklafjöld, kynningafæð og truflun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Áhrif á lifur

Alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn lifrabólga, hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil sem krefst náins eftirlits. Hættan á aukaverkunum á lifur er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hættan áfram fyrir hendi þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili meðan á meðferð stendur.

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevírapíns.

Hækkun ASAT og ALAT gilda $\geq 2,5$ ULN og/eða lifrabólguþýkingu B og/eða C samtímis við upphaf meðferðar með andretróveirulyfjum, tengist almennt aukinni hættu á aukaverkunum á lifur meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur, þar með er talin meðferð sem samanstendur meðal annars af nevírapíni.

Kvenkyns sjúklingar og há CD4+ frumutalning við upphaf meðferðar með nevírapíni hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir tengist aukinni hættu á að fá aukaverkanir á lifur. Konur eru í þrefalt meiri hættu en karlar að fá einkenni um aukaverkanir á lifur, oft ásamt útbrotum (5,8% á móti 2,2%), og sjúklingar af báðum kynjum, sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir, með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma, með háa CD4+ frumutalningu við upphaf meðferðar með nevírapíni eru í aukinni hættu á að fá einkenni um aukaverkanir á lifur vegna nevírapíns. Í afturvirkri rannsókn á aðallega sjúklingum með HIV-1 veirufjölda í plasma 50 eintök/ml eða fleiri, voru konur með CD4+ frumutalningu > 250 frumur/mm³ í tólfalt meiri hættu á að fá einkenni um aukaverkanir á lifur í samanburði við konur með CD4+ frumutalningu < 250 frumur/mm³ (11% á móti 0,9%). Aukin hættu kom fram hjá körlum með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma og CD4+ frumutalningu > 400 frumur/mm³ (6,3% á móti 1,2% hjá mönnum með CD4+ frumutalningu < 400 frumur/mm³). Þessi aukna hættu á eiturveikunum byggð á CD4+ frumutalningar þröskuldum hefur ekki verið greind hjá sjúklingum með ógreinanlegan (þ.e. < 50 eintök/ml) veirufjölda í plasma.

Sjúklingar skulu upplýstir um að lifráhrif séu ein af helstu eiturveikunum nevírapíns og að náðið eftirlit sé því nauðsynlegt fyrstu 18 vikurnar. Þeir skulu upplýstir um að komi fram einkenni sem benda til lifrabólgu, skulu þeir hætta að nota nevírapín og leita samstundis eftir læknisfræðilegu mati sem getur falist í prófum á lifrarstarfsemi.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Framkvæma á klínísk efnapróf, þar á meðal lifrarpróf, áður en meðferð með nevírapíni hefst og með viðeigandi millibili meðan á meðferð stendur.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa við notkun nevírapíns, sumar á allra fyrstu vikum meðferðar.

Hækkun lifrarensíma án einkenna er algeng og er ekki endilega frábending fyrir notkun nevírapíns. Hækkun GGT án einkenna er ekki frábending fyrir áframhaldandi notkun.

Lifrarpróf skulu gerð á tveggja vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðar, eftir þriðja mánuðinn og síðan reglulega. Lifrarpróf skulu gerð ef sjúklingur finnur fyrir vísbendingum eða einkennum sem benda til lifrabólgu og/eða ofnæmis.

Ef ASAT eða ALAT $\geq 2,5$ ULN fyrir eða meðan á meðferð stendur á að gera lifrarpróf oftast þegar sjúklingur kemur í venjubundið eftirlit. Ekki skal gefa sjúklingum nevírapín sem eru með ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst og ekki fyrir en ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN (sjá kafla 4.3).

Læknar og sjúklingar skulu vera vakandi fyrir fyrirboðandi einkennum eða þegar lifrabólga kemur fram, svo sem lystarleysi, ógleði, gula, gallrauðamiga, gallleysishægðir (acholic stools), lifrarstækkun eða eymsli í lifur. Sjúklingum skal sagt að leita lækni aðstoðar strax ef þessi einkenni koma fram.

Ef ASAT eða ALAT eykst í > 5 ULN á meðan á meðferð stendur skal hætta notkun nevírapíns tafarlaust. Ef ASAT og ALAT lækkar aftur að upphafsgildum, og ef sjúklingurinn sýnir engar klínískar vísbendingar eða einkenni lifrabólgu, fær ekki útbrot eða almenn einkenni eða ef ekki koma fram aðrar niðurstöður, sem benda til vanstarfsemi líffæra, getur verið hugsanlegt að hefja notkun nevírapíns aftur með upphafsskammti 200 mg/sólarhring í 14 daga og síðan 400 mg/sólarhring, en hvert tilvik skal metið fyrir sig. Í þessum tilvikum þarf að gera tíðari mælingar á lifrarstarfsemi. Ef óeðlileg lifrarstarfsemi endurtekur sig skal hætta notkun nevírapíns fyrir fullt og allt.

Ef lifrabólga kemur fram, sem lýsir sér sem lystarleysi, ógleði, uppköst, gula OG niðurstöður rannsókna verða óeðlilegar (svo sem að þær bendi til miðlungs eða alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (GGT er ekki meðtalið)), skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt. Ekki skal hefja aftur gjöf Viramune hjá sjúklingum sem þurfa að hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna lifrabólgu af völdum nevírapíns.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Viramune hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Notkun Viramune er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3). Niðurstöður lyfjahvarfa benda til þess að gæta skuli varúðar þegar nevírapín er gefið sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, þar með er talin langvinn, virk lifrabólga, verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi á meðan á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast skal með þeim í samræmi við stöðluð vinnubrögð. Ef vísbendingar koma fram um að lifrarsjúkdómur hafi versnað hjá þessum sjúklingum á að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina.

Önnur varnaðarorð

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (post-exposure-prophylaxis (PEP)): Alvarleg lifrareitrun, þar með talin lifrabíllun sem krefst lifrarígræðslu, hefur komið fram hjá einstaklingum sem ekki eru sýktir af HIV, sem fá stóra skammta af Viramune sem fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu, notkun sem ekki er viðurkennd. Notkun Viramune hefur ekki verið metin í sérstakri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (PEP), einkum varðandi meðferðarlengd, og er því eindregið mælt gegn þeirri notkun.

Samsett meðferð með nevírapíni lækna ekki sjúklinga sem eru sýktir af HIV-1. Sjúklingar geta fundið fyrir veikindum sem tengjast langt genginni HIV-1 sýkingu, þar með töldum tækifærissýkingum.

Ekki ætti að nota getnaðarvarnir sem innihalda hormón aðrar en medroxyprógesterónasetat sem forðalyf (DMPA) sem einu getnaðarvörnina hjá konum sem taka Viramune þar sem nevírapín getur lækkað plasmabéttni þessara lyfja. Af þessari ástæðu, og til að minnka líkur á að smita aðra af HIV, er mælt með notkun getnaðarvarnar án hormóna (t.d. smokka). Auk þess skal fylgjast með lyfhrifum hormónameðferðar eftir tíðahvörf meðan á meðferð með nevírapíni stendur.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur:

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Í klínískum rannsóknum hefur Viramune verið tengt við hækkun á HDL kólesteróli og jákvæð áhrif á hlutfall milli heildarkólesteróls og HDL kólesteróls. Hins vegar, vegna skorts á sérhæfðum rannsóknum er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt. Auk þess hefur ekki verið sýnt fram á að Viramune valdi glúkósaröskunum.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum Pneumocystis jirovecii. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf benda til þess að samtímis notkun rifampicíns og nevírapíns sé ekki ráðlögð. Enn fremur er ekki mælt með samhliða notkun Viramune og eftirfarandi efnasambanda: efavírenz, ketókonazól, etravírín, rilpivírín, elvitegravír (samhliða kóbístatí), atazanavír (samhliða ritónavíri), fosamprenavír (ef það er ekki gefið samhliða ritónavíri í litlum skömmtum) (sjá kafla 4.5).

Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukið hættu á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevírapín og zídóvúdín samhliða og þá sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.

Ofnæmi:

Súkrósi: Viramune mixtúra, dreifa inniheldur 150 mg af súkrósa/ml. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa ísómaltasapurð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Sorbitól: Viramune mixtúra, dreifa inniheldur 162 mg af sorbitóli/ml. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþol mega ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Metýl og própýl parahýdroxýbensóöt: Viramune mixtúra, dreifa inniheldur metýl parahýdroxýbensóat og própýl parahýdroxýbensóat sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (jafnvel síðkomnum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nevírapín örvar CYP3A og mögulega CYP2B6 og kemur hámarks örvun fram innan 2-4 vikna frá upphafi margskammta meðferðar

Við samhliða inntöku með nevírapíni getur styrkur efna sem umbrotna eftir þessari leið minnkað í plasma. Fylgjast þarf náið með virkni þeirra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 þegar þau eru notuð samhliða nevírapíni

Frásög nevírapíns breytist ekki við neyslu fæðu, sýrubindandi lyfja eða lyfja sem innhalda alkalískan stuðpúða.

Upplýsingar um milliverkanir eru sýndar sem margfeldismeðaltal (geometric mean) með 90% öryggisbili (90% CI) þegar þau gögn lágu fyrir. ND = Ekki ákvarðað, ↑ = Aukning, ↓ = Lækkun, ↔ = Engin áhrif.

Lyf flokkuð eftir verkun	Milliverkun	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
<i>NRTI (Núkleósíð bakritahemlar)</i>		
Dídanósín 100-150 mg tvisvar á dag	Dídanósín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Dídanósín C _{min} ND Dídanósín C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Hægt er að nota Viramune með dídanósíni án skammtaaðlögunar.
Emtricitabín	Emtricitabín er ekki hemill á manna CYP 450 ensím.	Hægt er að nota Viramune með emtricitabíni án skammtaaðlögunar.
Abacavír	Í manna lifrarfrymisögnum hamlaði abacavír ekki cýtókróm P450 ísóforma.	Hægt er að nota Viramune með abacavír án skammtaaðlögunar.
Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag	Engar breytingar sáust á úthreinsun lamivúdíns og dreifingarrúmmáli, sem bendir til þess að nevírapín hafi ekki hvetjandi áhrif á úthreinsun lamivúdíns	Hægt er að nota Viramune með lamivúdíni án skammtaaðlögunar.
Stavúdín: 30/40 mg tvisvar á dag	Stavúdín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavúdín C _{min} ND Stavúdín C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevírapín: gildi virðast vera óbreytt miðað við fyrirliggjandi gögn.	Hægt er að nota Viramune með stavúdíni án skammtaaðlögunar.

Tenófóvír 300 mg einu sinni á dag	Tenófóvír plasmagildi haldast óbreytt við samhliða notkun með nevírapíni. Plasmagildi nevírapíns breyttust ekki við samhliða notkun tenófóvírs.	Hægt er að nota Viramune með tenófóvíri án skammtaaðlögunar.
Zídóvúdín 100-200 mg þrisvar á dag	Zídóvúdín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zídóvúdín C _{min} ND Zídóvúdín C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevírapín: Zídóvúdín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með zídóvúdíni án skammtaaðlögunar. Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukið hættu á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevírapín og zídóvúdín samhliða og þá sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.
NNRTI (Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð)		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	Efavírenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavírenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavírenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Ekki er ráðlagt að nota efavírenz og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4) vegna samanlagðra eituráhrifa auk þess sem samsetningin hefur ekki betri verkun en annar hvor bakritahemillinn sem ekki er núkleósíð einn og sér (niðurstöður 2NN rannsóknar má sjá í kafla 5.1).
Etravírín	Samhliða notkun etravíríns með nevírapíni getur valdið marktækri lækkun á plasmabéttni etravíríns og minnkun lyfhrifa etravíríns.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
Rilpivírín	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
PI (Próteasa hemlar)		
Atazanavír/ritónavír 300/100 mg einu sinni á dag 400/100 mg einu sinni á dag	<u>Atazanavír/r 300/100 mg:</u> Atazanavír/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavír/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavír/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavír/r 400/100 mg</u> Atazanavír/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavír/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60)	Ekki er ráðlagt að nota atazanavír/ritónavír og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4).

	Atazanavír/r $C_{\max} \leftrightarrow 1,02$ (0,85-1,24) (samanborið við 300/100 mg án nevírapíns) Nevírapín AUC $\uparrow 1,25$ (1,17-1,34) Nevírapín $C_{\min} \uparrow 1,32$ (1,22-1,43) Nevírapín $C_{\max} \uparrow 1,17$ (1,09-1,25)	
Darúnavír/ritónavír 400/100 mg tvisvar á dag	Darúnavír AUC $\uparrow 1,24$ (0,97-1,57) Darúnavír $C_{\min} \leftrightarrow 1,02$ (0,79-1,32) Darúnavír $C_{\max} \uparrow 1,40$ (1,14-1,73) Nevírapín AUC $\uparrow 1,27$ (1,12-1,44) Nevírapín $C_{\min} \uparrow 1,47$ (1,20-1,82) Nevírapín $C_{\max} \uparrow 1,18$ (1,02-1,37)	Hægt er að nota Viramune með darúnavíri án skammtaaðlögunar.
Fosamprenavír 1.400 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC $\downarrow 0,67$ (0,55-0,80) Amprenavír $C_{\min} \downarrow 0,65$ (0,49-0,85) Amprenavír $C_{\max} \downarrow 0,75$ (0,63-0,89) Nevírapín AUC : $\uparrow 1,29$ (1,19-1,40) Nevírapín $C_{\min}$: $\uparrow 1,34$ (1,21-1,49) Nevírapín $C_{\max}$: $\uparrow 1,25$ (1,14-1,37)	Ekki er ráðlagt að gefa fosamprenavír samhliða Viramune ef fosamprenavír er ekki gefið samhliða rítónavíri (sjá kafla 4.4).
Fosamprenavír/ rítónavír 700/100 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC: $\leftrightarrow 0,89$ (0,77-1,03) Amprenavír $C_{\min} \downarrow 0,81$ (0,69-0,96) Amprenavír $C_{\max} \leftrightarrow 0,97$ (0,85-1,10) Nevírapín AUC $\uparrow 1,14$ (1,05-1,24) Nevírapín $C_{\min} \uparrow 1,22$ (1,10-1,35) Nevírapín $C_{\max} \uparrow 1,13$ (1,03-1,24)	Hægt er að nota Viramune með fosamprenavír/ritónavír án skammtaaðlögunar.
Lópínavír/ritónavír (hylki) 400/100 mg tvisvar á dag	<u>Fullorðnir sjúklingar:</u> Lópínavír AUC $\downarrow 0,73$ (0,53-0,98) Lópínavír $C_{\min} \downarrow 0,54$ (0,28-0,74) Lópínavír $C_{\max} \downarrow 0,81$ (0,62-0,95)	Ráðlagt er að auka skammta lópínavír/ritónavír í 533/133 mg (4 hylki) eða 500/125 mg (5 töflur með 100/25 mg hver) tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viramune við samhliða gjöf með lópínavíri.
Lópínavír/ritónavír (mixtúra, lausn) 300/75 mg/m ² tvisvar á dag	<u>Börn:</u> Lopinavir AUC $\downarrow 0,78$ (0,56-1,09) Lopinavir $C_{\min} \downarrow 0,45$ (0,25-0,82) Lopinavir $C_{\max} \downarrow 0,86$ (0,64-1,16)	Hjá börnum skal íhuga stækkun skammta af lópínavír/ritónavír í 300/75 mg/m ² tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða, einkum hjá sjúklingum þar sem grunur er um skert næmi fyrir lópínavír/ritónavír.

Rítónavír 600 mg tvisvar á dag	Rítónavír AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Rítónavír C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Rítónavír C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevírapín: Engar klínískt mikilvægar breytingar sáust á plasmagildi nevírapíns við samhliða notkun rítónavírs.	Hægt er að nota Viramune með rítónavíri án skammtaaðlögunar.
Saquinavír/rítónavír	Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir um saquinavír í mjúkum hylkjum, eftl (boosted) með rítónavíri, benda ekki til milliverkunar sem hefur klíníska þýðingu milli saquinavírs eftl með rítónavíri og nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með saquinavír/rítónavír án skammtaaðlögunar.
Tipranavír/rítónavír 500/200 mg tvisvar á dag	Engin sérstök milliverkunarrannsókn hefur verið gerð. Takmörkuð gögn úr fasa IIa rannsókn á HIV-sýktum einstaklingum hafa sýnt 20% minnkun á TPV C _{min} sem er ekki klínískt mikilvæg.	Hægt er að nota Viramune með típranavíri án skammtaaðlögunar.
Inngönguhemlar (Entry Inhibitors)		
Enfuvirtide	Vegna efnaskiptaferlis er ekki að vænta klínískra milliverkana sem máli skipta milli enfuvirtide og nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með enfuvirtide án skammtaaðlögunar.
Maraviroc 300 mg einu sinni á dag	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) Miðað við fyrirbyggjandi gögn Nevírapín styrkur ekki mældur, ekki búist við áhrifum.	Hægt er að nota Viramune með maraviroc án skammtaaðlögunar.
Samrunahemlar (Integrase Inhibitors)		
Elvitegravír/ kóbísistat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Kóbísistat, cýtókróm P450 3A hemill, hemur marktækt lifrarendím sem og aðra efnaskiptaferla. Þess vegna er líklegt að samhliða notkun myndi leiða til breytinga á plasmabéttni kóbísistats og Viramune.	Ekki er ráðlagt að gefa Viramune samhliða elvitegravíri í samsettri meðferð með kóbísistati (sjá kafla 4.4).
Raltegravír 400 mg tvisvar á dag	Engin fyrirbyggjandi gögn. Vegna efnaskiptaferlis raltegravír er ekki að vænta milliverkunar.	Hægt er að nota Viramune með raltegravír án skammtaaðlögunar.
Sýklalyf		
Klaritrómýcín 500 mg tvisvar á dag	Klaritrómýcín AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritrómýcín C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritrómýcín C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)	Útsetning fyrir klaritrómýcín minnkaði marktækt, útsetning fyrir 14-OH umbrotsefni jókst. Vegna minnkaðrar virkni virks umbrotsefnis klaritrómýcíns gegn <i>Mycobacterium avium</i> -

	Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80) Nevírapín AUC $\uparrow$ 1,26 Nevírapín $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevírapín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,24 miðað við fyrirliggjandi gögn.	<i>intracellulare complex</i> getur heildarvirkni gegn sýklinum breyst. Íhuga ætti aðra lyfjameðferð en klaritrómýcín svo sem azithromýcín. Mælt með því að fylgst sé með óeðlilegri lifrarstarfsemi.
Rifabútín 150 eða 300 mg einu sinni á dag	Rifabútín AUC $\uparrow$ 1,17 (0,98-1,40) Rifabútín $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 1,07 (0,84-1,37) Rifabútín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,28 (1,09-1,51) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín AUC $\uparrow$ 1,24 (0,84-1,84) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,22 (0,86-1,74). Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,29 (0,98-1,68). Greint var frá aukningu (um 9%) sem ekki hefur klíniska þýðingu á úthreinsun nevírapíns í samanburði við fyrirliggjandi upplýsingar.	Ekki sást marktæk breyting á meðaltals lyfjahvarfapáttum rifabútíns og Viramune. Hægt er að nota Viramune með rifabútíni án skammtaaðlögunar. Hins vegar vegna mikils breytileika milli sjúklinga geta sumir sjúklingar orðið fyrir mikilli aukningu á útsetningu rifabútíns og geta verið í aukinni hættu á að fá eiturvefkanir af völdum rifabútíns. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun.
Rifampicín 600 mg einu sinni á dag	Rifampicín AUC $\leftrightarrow$ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín $C_{\min}$ ND Rifampicín $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 1,06 (0,91-1,22) Nevírapín AUC $\downarrow$ 0,42 Nevírapín $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,32 Nevírapín $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,50 miðað við fyrirliggjandi gögn.	Notkun Viramune og rifampicín saman er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Læknar sem þurfa að meðhöndla sjúklinga, sem einnig eru sýktir af berklum og nota Viramune geta íhugað samhliða notkun rifabútíns í staðinn.
Sveppalyf		
Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag	Flúkónazól AUC $\leftrightarrow$ 0,94 (0,88-1,01) Flúkónazól $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0,93 (0,86-1,01) Flúkónazól $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,92 (0,85-0,99) Nevírapín: útsetning: $\uparrow$100% samanborið við fyrirliggjandi gögn þegar nevírapín er gefið eitt og sér.	Vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir Viramune, skal gæta varúðar ef lyfin eru gefin samhliða og fylgjast skal náið með sjúklingum.
Itrakónazól 200 mg einu sinni á dag	Itrakónazól AUC $\downarrow$ 0,39 Itrakónazól $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,13 Itrakónazól $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,62 Nevírapín : Engin marktæk breyting sást á lyfjahvarfapáttum nevírapíns.	Íhuga skal skammtahækkun á ítrakónazóli þegar þessi tvö lyf eru gefin samhliða.

Ketókónazól 400 mg einu sinni á dag	Ketókónazól AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketókónazól C _{min} ND Ketókónazól C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevírapín plasmagildi: ↑ 1,15-1,28 samanborið við fyrirliggjandi gögn.	Ekki er ráðlagt að nota ketókónazól og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4).
VEIRUSÝKINGARLYF GEGN LANGVINNRI LIFRARBÓLGU B EÐA C		
Adefóvír	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði adefóvír smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Adefóvír hafði ekki áhrif á neinn hinna algengu CYP ísóforma sem vitað er að taki þátt í umbroti lyfja í manninum og er skilið út um nýru. Ekki er búist við að milliverkun hafi klíníska þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með adefóvíri án skammtaaðlögunar.
Entecavír	Entecavír er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cytókróm P450 (CYP450) ensím. Vegna efnaskiptaferlis entecavírs er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klíníska þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með entecavíri án skammtaaðlögunar.
Interferon (pegýlerað interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferon hafa engin þekkt áhrif á CYP3A4 eða 2B6. Ekki er reiknað með milliverkun sem hefur klíníska þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með interferoni án skammtaaðlögunar.
Ríbavírín	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði ríbavírín smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Ríbavírín hamlar ekki cytókróm P450 ensímum og ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á eiturvekum um að ríbavírín hvetji lifrarendím. Ekki er búist við að milliverkun hafi klíníska þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með ríbavíríni án skammtaaðlögunar.
Telbivúdín	Telbivúdín er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cytókróm P450 (CYP450) ensímkerfið. Vegna efnaskiptaferlis telbivúdíns er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klíníska þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með telbivúdíni án skammtaaðlögunar.
SÝRUBINDANDI LYF		
Címetidín	Címetidín: Ekki sást marktæk breyting á lyfjahvarfabáttum címetidíns. Nevírapín C _{min} ↑ 1,07	Hægt er að nota Viramune með címetidíni án skammtaaðlögunar.

SEGAVERNARLYF		
Warfarín	Milliverkunin milli nevírapíns og segavarnarlyfsins warfaríns er flókin, með möguleika á bæði aukningu og minnkun á storkutíma þegar lyfin eru notuð samhliða.	Nákvæmt eftirlit með storkuþáttum er skilyrði.
GETNAÐAR-VERNARLYF		
Depo-medroxyprógesterón asetat (DMPA) 150 mg á þriggja mánaða fresti	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevírapín AUC ↑ 1,20 Nevírapín C _{max} ↑ 1,20	Samhliða gjöf Viramune hefur ekki áhrif á egglosbælandi áhrif DMPA. Hægt er að nota Viramune með DMPA án skammtaaðlögunar.
Etínýl estradíól (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)	Ekki á að nota getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda hormón sem einu getnaðarvörnina hjá konum sem taka Viramune (sjá kafla 4.4). Viðeigandi skammtar af getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda hormón (til inntöku eða notkunar með öðrum hætti) öðrum en DMPA notuð samhliða Viramune hafa ekki verið ákvarðaðir með tilliti til öryggis og verkunar.
Noretindrón (NET) 1.0 mg einu sinni á dag	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
VERKJALYF/ÓPIÓT		
Metadón einstaklingsbundin skömmtun	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C _{min} ND Metadón C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Þegar sjúklingar í viðhaldsmeðferð með metadóni byrja meðferð með Viramune skal fylgjast með þeim með tilliti til visbendinga um fráhrarfseinkenni og breyta metadónskömmtum í samræmi við það.

NÁTTÚRULYF		
jóhannesarjurt (St John's Wort)	Sermisgildi nevírapins geta lækkað við samhliða notkun náttúrulyfsins jóhannesarjurtar (St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i>). Þetta er vegna örvunar lyfjaumbrotaensíma og/eða flutningspróteina fyrir tilstilli jóhannesarjurtar.	Ekki má nota náttúrulyf sem innhalda jóhannesarjurt samhliða Viramune (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur tekur nú þegar jóhannesarjurt ætti að kanna nevírapíngildi og ef mögulegt er veirugildi og hætta notkun jóhannesarjurtar. Nevírapín gildi geta hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Aðlaga gæti þurft skömmtun Viramune. Örvandi áhrif geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð með jóhannesarjurt er hætt.

Aðrar upplýsingar:

Umbrotsefni nevírapins: Rannsóknir þar sem notaðar eru lifrarfrymisagnir manna bentu til þess að engin áhrif væru á myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapins þegar dapsón, rifabútin, rifampicín og trímétóprím/súlfametoxazól eru til staðar. Ketókónazól og erýtrómýcín hamla marktækt myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga ekki að nota getnaðarvarnir til inntöku sem einu getnaðarvörnina þar sem nevírapín getur minnkað plasmastyrk þessara lyfja (sjá kafla 4.4 & 4.5).

Meðganga

Fyrirliggjandi gögn um þungaðar konur benda ekki til vanskapandi áhrifa né eiturvekana á fóstur/nýbura. Í dag liggja ekki fyrir önnur faraldsfræðileg gögn sem skipta máli. Engin sýnileg vanskapandi áhrif komu fram í rannsóknum á æxlun sem gerð var á þunguðum rottum og kaninum (sjá kafla 5.3). Ekki eru fyrirliggjandi neinar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir á þunguðum konum. Gæta skal varúðar þegar nevírapíni er ávísað handa þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Við ákvörðun um meðferð ætti að taka tillit til þess að lifrareitrun kemur oftast fyrir hjá konum með CD4+ frumutalningu hærri en 250 frumur/mm³ og greinanlegt HIV-1 RNA í plasma (50 eintök/ml eða fleiri) (sjá kafla 4.4). Nægjanleg gögn liggja ekki fyrir til að færa sönnur á að þó ekki sé til staðar aukin hætta á eiturvekunum hjá meðferðarreyndum konum sem eru við upphaf meðferðar með nevírapíni með ógreinanlegan veirufjölda (minni en 50 eintök/ml af HIV-1 í plasma) og CD4+ frumutalningu yfir 250 frumur/mm³ að sama eigi við um þungaðar konur. Allar slembaðar rannsóknir sem fjalla um þetta atriði útiloka þungaðar konur og þungaðar konur voru of fáar í hóprannsóknum sem og í safngreiningum.

Brjóstagjöf

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Í rannsóknum á eiturvekunum á æxlun sást skert frjósemi hjá rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega varðandi hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal hins vegar sjúklinga um að þeir geti fundið fyrir aukaverkunum eins og þreytu meðan á meðferð

með Viramune stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla. Finni sjúklingar fyrir þreytu eiga þeir að forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við meðferð með Viramune í öllum klínískum rannsóknum voru: útbrot, ofnæmisviðbrögð, lifrabólga, óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum, ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, hiti, höfuðverkur, og vöðvaverkir.

Reynsla eftir markaðssetningu hefur sýnt að alvarlegustu aukaverkanirnar eru Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), alvarleg lifrabólga/lifrabilun, og útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkun ásamt áhrifum á innfyli, svo sem lifrabólgu, eosínfíklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil og náð eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum sem má rekja til notkunar Viramune. Mat á tíðni er byggt á upplýsingum sem safnað hefur verið saman úr klínískum rannsóknum á aukaverkunum sem taldar eru tengjast meðferð með Viramune.

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar

Algengar	kyrningafæð
Sjaldgæfar	blóðleysi

Ónæmiskerfi

Algengar	ofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði)
Sjaldgæfar	bráðafnæmi
Mjög sjaldgæfar	útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni)

Taugakerfi

Algengar	höfuðverkur
----------	-------------

Meltingarfæri

Algengar	ógleði, uppköst, kviðverkir, niðurgangur
----------	--

Lifur og gall

Algengar	lifrabólga (þ.m.t. alvarlegar og lífshættulegar eiturvefkanir á lifur) (1,9%)
Sjaldgæfar	gula
Mjög sjaldgæfar	svæsin lifrabólga (getur verið banvæn)

Húð og undirhúð

Mjög algengar	útbrot (12,5%)
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (getur verið banvænt) (0,2%), ofsabjúgur ofsakláði.

Stoðkerfi og stoðvefir

Sjaldgæfar	liðverkur, vöðvaverkur
------------	------------------------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar	hiti, þreyta
----------	--------------

Rannsóknaniðurstöður

Algengar	óeðlileg próf á lifrarstarfsemi (aukning á alanín amínótransferasa; aukning á transamínösum; aukning á aspartat amínótransferasa; aukning á gamma-glutamyltransferasa, aukning á lifrarsímum; aukning á transamínösum í blóði.
Sjaldgæfar	minnkun á fosfór í blóði, hækkaður blóðþrýstingur

Lýsing á völdum aukaverknum

Í rannsókn 1100.1090, þaðan sem meirihluti tengdra aukaverkana ($n = 28$) er fenginn, voru sjúklingar sem fengu lyfleysu með hærri tíðni kyrningafæðar (3,3%) en sjúklingar sem fengu nevírapín (2,5%).

Bráðaofnæmi kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu en sást ekki í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðniflokkun var metin út frá tölfræðilegum útreikningum sem byggðu á heildarfjölda sjúklinga sem fengu nevírapín í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum ($n = 2.718$).

Minnkun á fosfór í blóði og hækkaður blóðþrýstingur komu fram í klínískum rannsóknum við samhliða gjöf með tenofoviri/emtricitabíni.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Eftirtaldar aukaverkanir hafa einnig komið fram þegar nevírapín hefur verið notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum: brisbólga, úttaugakvilli og blóðflagnafæð. Þessar aukaverkanir eru venjulega í tengslum við önnur andretróveirulyf og hægt er að búast við að þau komi fram þegar nevírapín er notað í samsetningu með öðrum lyfjum, en hins vegar er ólíklegt að þessar aukaverkanir séu vegna meðferðar með nevírapíni. Heilkenni lifrar-nýrnabilunar hafa mjög sjaldan komið fram.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Algengasta aukaverkun nevírapíns eru útbrot, þar sem útbrot tengd Vírámune koma fram hjá 12,56% sjúklinga í samsettri meðferðaráætlun í samanburðarrannsóknum.

Útbrot eru venjulega væg eða í meðallagi slæm; rauðir, upphleyptir dílar á húð (maculopapular erythematous cutaneous eruptions) með eða án kláða, koma fram á bók, í andliti eða á útlimum. Ofnæmi (bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur og ofsakláði) hefur komið fram. Útbrot koma fram ein sér eða í tengslum við útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkunum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosínfíklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi.

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)). Lífshættuleg tilvik SJS, TEN og útbrot af völdum lyfja með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hafa komið fram. Meirihluti alvarlegra útbrot kom fram á

fyrstu 6 vikum meðferðar og í sumum tilvikum var innlögn á sjúkrahús nauðsynleg, þar af þurfti einn sjúklingur að gangast undir aðgerð (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Flestar afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður sem koma fram eru hækkuð gildi í prófum á lifrarstarfsemi, þar með talið á ALAT, ASAT, GGT, heildarbilirúbín og alkalískum fosfatasa. Hækkun GGT gilda án einkenna er algengast. Tilvik um gulu hafa komið fram. Tilvik lifrabólgu (alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn svæsin lifrabólga) hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með nevírapíni. Besta aðferðin til að sjá fyrir um alvarleg atvik varðandi lifur var brenglun á lifrarprófum við upphaf meðferðar (elevated baseline). Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil þar sem náði eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Börn

Byggt á reynslu úr klínískum rannsóknum hjá 361 barni, þar sem meirihlutinn fékk samsetta meðferð með zídóvúdíni og/eða dídánósíni, voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við nevírapín þær sömu og hjá fullorðnum. Kyrningafæð kom oftast fyrir hjá börnum. Í opinni klínískri rannsókn (ACTG 180) kom lyfjatengd kyrningafæð fyrir hjá 5/37 (13,5%) sjúklingum. Í ACTG 245, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu var tíðni alvarlegrar lyfjatengdrar kyrningafæðar 5/305 (1,6%). Einstök tilvik um Stevens-Johnson heilkenni eða Stevens-Johnson/drep í húðþekju heilkenni (toxic epidermal necrolysis transition syndrome) hafa komið fram hjá þessum sjúklingahópi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ekkert móteitur er þekkt við ofskömmtn nevírapíns. Skýrt hefur verið frá tilvikum Viramune ofskömmtnar á skammtabilinu 800 til 6.000 mg á sólarhring í allt að 15 daga. Sjúklingarnir fengu bjúg, rósahnúta (erythema nodosum), fundu fyrir þreytu, fengu hita, höfuðverk, svefnleysi, ógleði, lungnaíferðir, útbrot, svima, uppköst, hækkun transamínasa og léttust. Öll þessi einkenni gengu til baka þegar meðferð með nevírapíni var hætt.

Börn

Greint hefur verið frá einu tilviki um mikla ofskömmtn fyrir slysi hjá nýfæddu barni. Skammturinn sem tekinn var inn var 40 faldur ráðlagður skammtur af 2 mg/kg/sólarhring. Væg einangruð daufkyrningafæð og laktasahækkun í blóði komu fram sem hurfu af sjálfu sér innan einnar viku án nokkurra klínískra vandamála. Einu ári síðar var þroski barnsins eðlilegur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, bakritahemlar nema nukleósíð, ATC-flokkur: J05A G01.

Verkunarháttur

Nevírapín er HIV-1 bakritahemill sem ekki er nukleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)). Nevírapín er hemill, án samkeppni, HIV-1 bakritans en hefur ekki líffræðilega

mikilvæg hömlunaráhrif á HIV-2 bakrita eða á DNA pólýmerasa heilkjörnunga (eukaryotic) α , β , γ , eða δ .

Veiruhamlandi áhrif *in vitro*

Nevírapín hefur miðgildi EC₅₀ (50% heftistyrkur) 63 nM gegn samsafni af hópi M HIV-1 ræktana úr ættkvíslum (clades) A, B, C, D, F, G og H og CRF (circulating recombinant forms) CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF afrituð í nýrnafrumur úr fósturvísu manna (embryonic kidney 293 cells). Í safni af 2.923, fyrst og fremst undirflokk B HIV-1 klínískum ræktunum var miðgildi EC₅₀ 90 nM. Svipuð EC₅₀ gildi fást þegar veiruhamlandi áhrif nevírapíns eru mæld í einkirningum úr blóði, gleypifrumum upprunnum úr einkirningum og frumulnum sem samanstanda af eitilfrumumæðrum. Nevírapín hafði enga veirueyðandi verkun í frumuræktum gegn stofnum úr hópi O HIV-1 og HIV-2.

Nevírapín ásamt efavirenzi sýndi mikil hamlandi áhrif á verkun gegn HIV-1 *in vitro* (sjá kafla 4.5) og hafði viðbótar til hamlandi áhrif með próteasahemlinum ritónavíri eða samrunahemlinum enfuvirtíði. Nevírapín hafði viðbótar til samverkandi áhrif á verkun gegn HIV-1 þegar það var notað samhliða próteasahemlunum amprenavíri, atazanavíri, indínavíri, lópínavíri, saquínavíri og típranavíri og núkleósíð bakritahemlunum abacavíri, dídánósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. Lyfið adefóvír við lifrabólgu B veirusýkingu og lyfið ríbavírín við lifrabólgu C veirusýkingu höfðu hamlandi áhrif á virkni nevírapíns gegn HIV-1 *in vitro*.

Ónæmi

HIV-1 stofnar með skert næmi (100 - 250-falt) fyrir nevírapíni koma fram í frumuræktun. Greining á arfgerð sýndi stökkbreytingu á HIV-1 RT geni Y181C og/eða V106A háð veirustofni og hvaða frumulína var notuð. Tíminn að ónæmismyndun gegn nevírapíni í frumuræktun breyttist ekki þegar notuð var samsett meðferð með nevírapíni og nokkrum öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

Greining á arfgerð ræktana frá sjúklingum, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og veirumeðferð brást hjá (n = 71), sem fengu nevírapín einu sinni á sólarhring (n = 25) eða tvisvar á sólarhring (n = 46) í samsetningu með lamivúdíni og stavúdíni í 48 vikur sýndu að ræktanir frá 8/25 og 23/46 sjúklingum innihéldu eina eða fleiri af eftirfarandi NNRTI ónæmistengdum skiptum: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Krossónæmi

Hröð myndun HIV stofna, sem hafa krossónæmi gegn NNRT-hemlum, hefur sést *in vitro*. Búast má við krossónæmi gegn efavirenzi eftir veirufræðilegan brest með nevírapíni. Byggt á niðurstöðum ónæmisprófa má síðan nota meðferð sem inniheldur etravírín. Krossónæmi milli nevírapíns og HIV próteasahemla, HIV samrunahemla eða HIV inngönguhemla er ólíklegt þar sem verkunarmáti þeirra er ekki sá sami. Möguleikinn fyrir krossónæmi milli nevírapíns og núkleósíðbakritahemla er á sama hátt lítill því sameindirnar hafa mismunandi bindistaði á bakritanum.

Klínískar niðurstöður

Viramune hefur bæði verið metið hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir og þeim sem hafa verið meðhöndlaðir.

Rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð

2NN rannsókn

2 NN tvíþætta ekki núkleosíða rannsóknin (double non-nucleoside study) var slembuð, opin, fjölsetra, framskyggn rannsókn sem bar saman bakritahemlana (sem ekki eru núkleósíð) nevírapín, efavirenz og bæði lyfin gefin saman.

1.216 sjúklingar sem ekki höfðu fengið andretrovírusmeðferð með plasmagildi HIV-1 RNA > 5000 eintök/ml við upphaf meðferðar voru settir á Viramune 400 mg einu sinni á sólarhring, Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring, efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring eða Viramune (400 mg) og efavírenz (800 mg) einu sinni á sólarhring, ásamt stavúdíni og lamivúdíni í 48 vikur.

Aðalendapunkturinn, meðferðarrestur, var skilgreindur sem minna en 1 log₁₀ minnkun í plasmagildi HIV-1 RNA á fyrstu 12 vikunum eða 2 samfelldar mælingar af meira en 50 eintökum/ml frá viku 24 og síðar eða versnun sjúkdóms.

Miðgildi aldurs var 34 ár og u.þ.b. 64% sjúklinga voru karlkyns, miðgildi CD4+ frumufjölda var 170 frumur á mm³ hjá hópnum sem fékk Viramune tvisvar á sólarhring og 190 frumur á mm³ hjá efavírenz hópnum. Enginn marktækur munur var á lýðfræðilegum eða upphafseinkennum rannsóknarhópanna.

Aðal samanburður á verkun (primary efficacy comparison) sem var fyrirfram ákveðinn var á milli Viramune tvisvar á sólarhring og efavírenz hópsins.

Nevírapín tvisvar á sólarhring skömmtnin og efavírenz skömmtnin voru ekki marktækt ólíkar ($p = 0,091$) hvað varðar verkun mælda sem meðferðarrest eða þátt meðferðarrests þar á meðal veirufræðilegur restur.

Samtímis notkun nevírapíns (400 mg) og efavírenz (800 mg) var tengd hæstu tíðni aukaverkana og hæstu tíðni meðferðarrests (53,1%). Vegna þess að meðferð með nevírapíni og efavírenzi hafði ekki viðbótar verkun og olli fleiri aukaverkunum en hvort lyf um sig er þessi meðferð ekki ráðlögð.

Tuttugu prósent sjúklinga sem fengu nevírapín tvisvar á sólarhring og 18% sjúklinga sem fengu efavírenz fengu að minnsta kosti eina 3. eða 4. stigs aukaverkun. Greint var frá lifrabólgu sem klínískri aukaverkun hjá 10 (2,6%) sjúklingum í hópnum sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 2 (0,5%) sjúklingum í hópnum sem fékk efavírenz. Hlutfall sjúklinga með a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun tengda eiturveikunum á lifur sem mældust á rannsóknarstofu var 8,3% fyrir hópinn sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 4,5% fyrir efavírenz hópinn. Hjá sjúklingum með eina 3. eða 4. stigs aukaverkun tengda eiturveikunum á lifur sem mældust á rannsóknarstofu var hlutfall sjúklinga sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða lifrabólgu C veiru 6,7% og 20,0% hjá hópnum sem fékk nevírapín tvisvar á sólarhring og 5,6% og 11,1% hjá hópnum sem fékk efavírenz.

2NN þriggja ára eftirfylgni rannsókn

Þetta er afturskyggn, fjölsetra rannsókn sem ber saman 3 ára veirueyðandi verkun Viramune og efavírenz í samsetningu með stavúdíni og lamivúdíni hjá 2NN sjúklingum frá viku 49 til viku 144. Sjúklingar sem tóku þátt í 2NN rannsókninni og voru enn í virkri eftirfylgni á rannsóknarstaðnum við viku 48 þegar rannsóknin hætti voru beðnir um að taka þátt í þessari rannsókn. Aðalendapunktur rannsóknar (prósenta sjúklinga með meðferðarrest) og aukaendapunktur ásamt grunnmeðferð voru svipaðir og í upphaflegu 2NN rannsókninni.

Greint var frá varanlegum viðbrögðum við Viramune í a.m.k. þrjú ár í þessari rannsókn og sýnt var fram á jafngildi, innan 10% marka, Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring og efavírenz, með tilliti til meðferðarrests. Hvorki aðal- ($p = 0,92$) né aukaendapunktur sýndu tölfræðilega marktækan mun milli efavírenz og Viramune 200 mg tvisvar á sólarhring.

Rannsóknir hjá meðferðarreynendum sjúklingum

NEFA rannsókn

NEFA rannsóknin er stýrð, framskyggn, slembuð rannsókn sem mat meðferðarkosti fyrir sjúklinga sem skiptu frá meðferð byggðri á próteasahemli með ómerkjanlegri uppsöfnun í Viramune, efavírenz eða abacavír.

Í rannsókninni var 460 fullorðnum einstaklingum, sem fengu tvo núkleósíðbakritahemla og a.m.k. einn próteasahemil og höfðu plasma HIV-1 RNA gildi minni en 200 eintök/ml síðustu sex mánuði hið

minnsta, slembiraðað í að skipta úr próteasahemlinum í Viramune (155 sjúklingar), efavírenz (156) eða abacavír (149).

Aðalendapunkturinn var dauði, versnun á heilkenni ónæmisbælingar sem var til staðar eða aukning á HIV-1 RNA gildum í 200 eintök eða fleiri á millilítra.

Eftir 12 mánuði er Kaplan-Meier mat á líkum þess að ná endapunkti 10% í Viramune hópnum, 6% í efavírenz hópnum og 13% í abacavír hópnum ($P = 0,10$ miðað við ITT (intention-to-treat) greiningu).

Heildartíðni aukaverkana var marktækt lægri (61 sjúklingur eða 41%) hjá hópnum sem fékk abacavír en hjá hópnum sem fékk nevirapín (83 sjúklingar eða 54%) eða hjá hópnum sem fékk efavírenz (89 sjúklingar eða 57%). Marktækt færri sjúklingar í abacavír hópnum (9 sjúklingar eða 6%) en í nevirapín hópnum (26 sjúklingar eða 17%) eða í efavírenz hópnum (27 sjúklingar eða 17%) hættu að taka lyfið vegna aukaverkana.

Smit fyrir og eftir fæðingu (Perinatal Transmission)

Margar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka notkun Viramune með tilliti til smits fyrir og eftir fæðingu, einkum HIVNET 012. Þessi rannsókn sýndi marktæka minnkun á útbreiðslu smits við notkun staks skammts af nevirapíni (13,1% ($n = 310$) í Viramune hópnum á móti 25,1% ($n = 308$) í zídóvúdín hópnum sem fékk örstutta meðferð ($p = 0,00063$). Einlyfjameðferð með Viramune hefur verið tengd við myndun ónæmis fyrir bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð. Stakur skammtur nevirapíns gefinn móður eða ungbarni getur leitt til minni verkunar ef HIV meðferðaráætlunin felur í sér notkun nevirapíns aftur innan 6 mánaða eða fyrr hjá þessum sjúklingum. Samsett meðferð staks skammts af nevirapíni með öðrum andretróveirulyfjum dregur úr hættunni á myndun ónæmis gegn nevirapíni. Þar sem önnur andretróveirulyf eru aðgengileg skal gefa Viramune stakskammta meðferðina með andretróveirulyfjum með aðra verkun (eins og mælt er með í viðurkenndum alþjóðlegum leiðbeiningum).

Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga fyrir Evrópubúa hefur ekki verið staðfest. Enn fremur er ekki hægt að útiloka lifrareiðrun hjá móður og barni í tilvikum þegar Viramune er gefið í stökum skammti til að koma í veg fyrir smit frá móður til barns.

Börn

Við greiningu eftir 48 vikur á upplýsingum úr suður-afrísku rannsókninni, BI 1100.1368, staðfestu niðurstöður að 4/7 mg/kg og 150 mg/m² skammtar af nevirapíni þoldust vel og höfðu verkun í meðferð á sjúkum börnum sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf. Í ljós kom að eftir 48 vikur var prósentu CD4+ frumna greinilega hagstæðari hjá báðum skammtahópnum. Einnig höfðu báðar skammta meðferðirnar áhrif til lækkunar veirufjölda (viral load). Í hvorugum hópi þessarar 48 vikna rannsóknar komu fram óvæntar niðurstöður um öryggi.

5.2 Lyfjahlvörf

Viramune töflur og mixtúra hafa reynst jafngild hvað varðar aðgengi og víxla má notkun þeirra í skömmtum allt að 200 mg.

Frásög: Nevirapín frásogast hratt ($> 90\%$) eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum með HIV-1 sýkingu. Aðgengi (absolute bioavailability) hjá 12 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum eftir gjöf staks skammts var $93 \pm 9\%$ (meðal SD) fyrir 50 mg töflu og $91 \pm 8\%$ fyrir mixtúru. Hámarksplasmabéttni nevirapíns $2 \pm 0,4$ µg/ml (7,5 µM) náðist 4 klst. eftir gjöf staks 200 mg skammts. Eftir endurtekna skammta virðist hámarksbéttni nevirapíns vera línuleg á skammtabilinu 200 til 400 mg/sólarhring. Upplýsingar sem komið hafa fram í rituðu efni um 20 HIV-sýkta sjúklinga benda til þess að hjá sjúklingum sem taka 200 mg af nevirapíni tvisvar á dag sé C_{max} 5,74 µg/ml (5,00 - 7,44) og C_{min} 3,73 µg/ml (3,20 - 5,08) við jafnvægi og AUC 109,0 h* µg/ml (96,0 - 143,5). Aðrar birtar upplýsingar styðja þessar niðurstöður. Langtímaverkun virðist líklegust hjá sjúklingum með lággildi nevirapíns yfir 3,5 µg/ml.

Dreifing: Nevirapín er fitusækið og er ójónað við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH). Eftir gjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál (V_{dss}) nevirapíns $1,21 \pm 0,09$ l/kg sem bendir til

Þess að nevirapín hafi mikla dreifingu í mönnum. Nevirapín fer greiðlega yfir fylgju og finnst í brjóstamjólk. Nevirapín er um 60% bundið plasmapróteinum við plasmabéttni milli 1 - 10 µg/ml. Béttni nevirapíns í heila- og mænuvökva manna (n = 6) var 45% (± 5%) af béttni í plasma. Þetta hlutfall er um það bil jafnstórt og það brot sem ekki er bundið plasmapróteinum.

Umbrot og brotthvarf: *In vivo* rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna hafa sýnt að nevirapín er mikið umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 (með oxun) umbrotsferlisins í nokkur hýdroxýleruð umbrotsefni. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna benda til að umbrot nevirapíns með oxun verði aðallega fyrir milligöngu P450 ísóensíma af CYP3A fjölskyldunni, enda þótt önnur ísóensím geta gegnt minni hlutverkum. Í rannsókn á massajafnvægi/útskilnaði hjá átta heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum sem fengu 200 mg af nevirapíni tvisvar á sólarhring til að ná jafnvægi og síðan stakan 50 mg skammt af ¹⁴C-nevirapíni endurheimtist um 91,4 ± 10,5% af geislamerktum skammti í þvagi (81,3 ± 11,1%) sem lýsir aðalútskilnaðarleiðinni borið saman við hægðir (10,1 ± 1,5%). Meira en 80% af geislavirkninni í þvagi var vegna glúkúróníðsamtenginga hýdroxýleraðra umbrotsefna. Þess vegna er umbrot fyrir tilstilli cýtókróm P450, glúkúróníðsamtengingar og nýrnaútskilnaður glúkúróníðtengdra umbrotsefna lýsandi fyrir aðalumbrotsferil og brotthvarf nevirapíns hjá mönnum. Aðeins lítið brot (< 5%) af geislavirkni í þvagi (stendur fyrir < 3% af heildarskammti) var vegna lyfsins sjálfs. Þess vegna er nýrnaútskilnaður aðeins lítill þáttur í útskilnaði á lyfinu sjálfu.

Sýnt hefur verið fram á að nevirapín hvetur lifrarensím cýtókróm P450 umbrotsferilsins. Lyfjahlvörf fyrir sjálfhvatningu (autoinduction) einkennist af um 1,5 til 2-faldri aukningu á úthreinsun nevirapíns eftir inntöku þegar meðferð er haldið áfram úr stökum skammti í tveggja til fjögurra vikna meðferð með skömmtum 200 - 400 mg/sólarhring. Sjálfhvatning leiðir einnig til samsvarandi styttingar á lokahelmingunartíma nevirapíns í plasma úr um 45 klst. (stakur skammtur) í um 25 - 30 klst. eftir endurtekna skammta með 200 - 400 mg/sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi: Lyfjahlvörf nevirapíns eftir stakan skammt hafa verið borin saman hjá 23 sjúklingum með annaðhvort væga (50 ≤ CL_{Cr} < 80 ml/mín), í meðallagi (30 ≤ CL_{Cr} < 50 ml/mín) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} < 30 ml/mín), eða lokastig nýrnasjúkdóms (ESRD) sem krefst himnuskilunar og 8 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CL_{Cr} > 80 ml/mín). Skert nýrnastarfsemi (væg, í meðallagi og alvarleg) leiddi ekki til marktækrar breytingar á lyfjahlvörfum nevirapíns. Hins vegar lækkaði AUC nevirapíns um 43,5% við útsetningu á einni viku hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm (ESRD) sem voru í himnuskilun. Einnig var uppsöfnun á hýdroxý-umbrotsefnum nevirapíns í plasma. Þessar niðurstöður benda til þess að 200 mg skammtur af nevirapíni til viðbótar við Viramune meðferðina eftir hverja himnuskilun gæti hjálpað til að vega upp á móti áhrifum himnuskilunarinnar á nevirapín úthreinsun. Að öðru leyti þarf ekki að breyta skömmtum nevirapíns hjá sjúklingum með CL_{Cr} ≥ 20 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi: Í rannsókn sem gerð var við jafnvægi voru bornir saman 46 sjúklingar með væga (n = 17; Ishak stig 1-2), í meðallagi slæma (n = 20; Ishak stig 3-4), eða alvarlega (n = 9; Ishak stig 5-6, 8 sjúklingar voru með Child-Pugh A, fyrir einn sjúkling var Child-Pugh stig ekki viðeigandi) bandvefsaukningu í lifur sem mælieiningu fyrir skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingarnir sem voru rannsakaðir voru í andretróveirumeðferð sem innihélt Viramune 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í minnst 6 vikur áður en lyfjahlvörf voru mæld, miðgildi meðferðarlengdar var 3,4 ár. Í rannsókninni varð hvorki breyting á niðurstöðum lyfjahvarfa við endurtekna skammta af nevirapíni né hinum fimm oxuðu umbrotsefnum.

Hins vegar var lágbéttni hærri en 9.000 ng/ml (tvöfalt eðlilegt meðaltal lágbéttni) hjá um 15% þessara sjúklinga með bandvefsaukningu í lifur. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með tilliti til vísbendinga um eiturvefkanir vegna lyfja.

Í lyfjahvarfarannsókn með 200 mg stökum skammti af nevirapíni hjá HIV-neikvæðum sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4)

kom í ljós marktæk stækkun á AUC fyrir nevírapín hjá einum sjúklingi með Child-Pugh B og kviðarholsvökva (ascites) sem bendir til þess að hjá sjúklingum með versnandi lifrarstarfsemi og kviðarholsvökva getur verið hætt á uppsöfnun nevírapíns í blóðrásinni. Þar sem nevírapín örvar eigin umbrot þegar það er gefið í endurteknum skömmtum, getur verið að þessi rannsókn á stökum skammti endurspegli ekki áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf við endurtekna skammta (sjá kafla 4.4).

Kyn og aldraðir

Í fjölþjóða 2NN rannsókninni var gerð undirrannsókn á lyfjahvörfum hjá 1.077 sjúklingum í þýðinu, þar af voru 391 kona. Úthreinsun nevírapíns var 13,8% minni hjá konunum en körlunum. Þessi munur er ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Ekki hægt að skýra kynjabundin mismun út frá líkamsstærð þar sem hvorki líkamsþungi né líkamsþyngdarstuðull (BMI) hafði áhrif á úthreinsun nevírapíns. Lyfjahvörf nevírapíns hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum virðast ekki breytast með aldri (á bilinu 19 - 68 ára) eða kynstofni (blökkumenn, menn af spænskum uppruna eða hvítir menn). Nevírapín hefur ekki verið sérstaklega kannað hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf nevírapíns eru fengnar úr tveimur frumheimildum: 48 vikna klínískri rannsókn á börnum í Suður Afríku (BI 1100.1368) þar sem þátttakendur voru 123 HIV-1 jákvæð börn á aldrinum 3 mánaða til 16 ára sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf; og greiningu á safni upplýsinga úr fimm rannsóknaráætlunum fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, sem náðu til 495 sjúklinga á aldrinum 14 daga til 19 ára.

Lyfjavarfaupplýsingar frá 33 sjúklingum (á aldrinum 0,77 – 13,7 ára) í öfluga sýnatökuþópnum sýndu að brotthvarf nevírapíns eykst með hækkuðum aldri og á þann hátt í samræmi við aukið líkamsyfirborð. Við gjöf 150 mg/m² af nevírapíni tvisvar sinnum á sólarhring (eftir tveggja vikna aðlögunartíma með 150 mg/m² einu sinni á sólarhring) var rúmfræðilegt meðaltal (geometric mean) og meðaltal lágbéttni nevírapíns á milli 4-6 µg/ml (eins og takmarkið er miðað við upplýsingar frá fullorðnum). Auk þess var lágbéttni nevírapíns sambærileg fyrir þessar tvær aðferðir.

Greining á safni upplýsinga úr rannsóknaráætlunum 245, 356, 366, 377 og 403 fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, gerði ráð fyrir mati á sjúkum börnum yngri en 3 mánaða (n = 17) sem tóku þátt í þessum PACTG rannsóknum. Plasmabéttni nevírapíns sem mældist var innan þeirra marka sem mælist hjá fullorðnum og börnum á öðrum aldri, en hún var breytilegri milli sjúklinga, einkum á öðrum aldursmánuði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni. Í krabbameinsrannsóknum olli nevírapín lifraræxlum í rottum og músum. Telja má líklegast að niðurstöðurnar tengist því hversu öflugur hvati nevírapín er á lifrarensím en ekki vegna eiturverkana þess á erfðæfni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Karbómer
Metýlparahýdroxýbensóat
Própýlparahýdroxýbensóat
Sorbitól
Súkrósi
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Hreinsað vatn.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Notið innan 6 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Flaska úr hvítu háþéttu pólýetýleni (high density polyethylene (HDPE)) með tappa sem er í tveimur hlutum og með barnaöryggislæsingu (ytri hluti tappans er úr hvítu pólýetýleni, innri hlutinn úr pólýprópýleni). Tappinn er húðaður með pólýetýleni. Hver flaska inniheldur 240 ml af mixtúru, dreifu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar við gjöf:

Viramune mixtúru, dreifu skal hrista varlega fyrir gjöf. Rúmmál skammts sem nota þarf á að mæla með því að nota skammtasprautu. Notið Viramune mixtúru, dreifu innan 6 mánaða frá því að flaskan er opnuð fyrst.

Förgun:

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. febrúar 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Viramune 400 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 400 mg af nevírapíni (vatnsfrítt).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver forðatafla inniheldur 400 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Gular, sporöskjulaga, tvíkúptar forðatöflur. Forðatöflurnar eru u.þ.b. $9,3 \times 19,1$ mm, á annarri hliðinni er ígreypt V04 og merki fyrirtækisins á hinn hliðinni. Ekki má skipta forðatöflunni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viramune er ætlað sem hluti af samsettri lyfjameðferð með öðrum andretróveirulyfjum, til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum þriggja ára og eldri sem eru fær um að gleypa töflur (sjá kafla 4.2).

Ekki er hentugt að nota forðatöflur á 14 daga aðlögunartímanum fyrir sjúklinga sem eru að byrja á nevírapín meðferð. Nota skal önnur lyfjaform eins og venjulegar töflur eða mixtúru, dreifu (sjá kafla 4.2).

Reynsla af notkun Viramune hefur aðallega fengist í samsetningum með núkleósíð bakritahemlum (nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Val á meðferð eftir Viramune ætti að byggjast á klínískri reynslu og næmisprófum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viramune skal gefið af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Viramune fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með nevírapíni er ein venjuleg 200 mg tafla einu sinni á sólarhring fyrstu 14 dagana (nota skal þennan aðlögunartíma (lead-in period) þar sem komið hefur í ljós að það lækkar tíðni útbrot) og síðan ein 400 mg forðatafla einu sinni á sólarhring, gefið samtímis að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum.

Sjúklingar sem eru á meðferð með Viramune lyfjaformi með hraða losun tvisvar á sólarhring: Hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með Viramune lyfjaformi með hraða losun tvisvar á sólarhring ásamt öðrum andretróveirulyfjum má skipta yfir á Viramune 400 mg forðatöflur einu sinni á sólarhring, gefið samtímis öðrum andretróveirulyfjum, án aðlögunartímabils með Viramune lyfjaformi með hraða losun.

Viramune á að nota samhliða a.m.k. tveimur öðrum andretrovíruslyfjum. Varðandi samhliða meðferðina skal fylgja ráðlögðum skömmtum framleiðenda.

Ef uppgötvast að skammti hefur verið sleppt innan 12 klst. frá því átti að taka hann, á sjúklingurinn að taka skammtinn eins fljótt og hægt er. Ef skammti hefur verið sleppt og meira en 12 klst. eru liðnar, á sjúklingurinn aðeins að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Börn

Börn þriggja ára og eldri og unglingar

Samkvæmt skammtaráðleggingum fyrir börn geta þau einnig notað Viramune 400 mg forðatöflur samkvæmt skammtaráætlun fyrir fullorðna ef þau:

- eru ≥ 8 ára og vega 43,8 kg eða meira eða
- eru < 8 ára og vega 25 kg eða meira eða
- eru með líkamsyfirborð $1,17 \text{ m}^2$ eða meira samkvæmt Mosteller formúlu.

Börn yngri en þriggja ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Viramune forðataflna hjá börnum yngri en 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Fyrir sjúklinga yngri en 3 ára og fyrir alla aðra hópa m.t.t. aldurs, líkamsþyngdar og líkamsyfirborðs er fánæg mixtúra, dreifa með hraða losun (vinsamlega skoðið viðeigandi Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)).

Til athugunar við skammtastjórnun

Heildarsólarhringsskammtur hvenær sem er á meðferðartímabili, má ekki fara yfir 400 mg fyrir neinn sjúkling. Upplýsa á sjúklinga um nauðsyn þess að taka Viramune á hverjum degi eins og sagt er fyrir um.

Ekki skal hefja meðferð með Viramune forðatöflum hjá sjúklingum sem fá útbrot á 14 daga aðlögunartímanum með 200 mg á sólarhring fyrr en útbrotin hafa hjaðnað. Fylgjast skal náið með einöngruðum útbrotum (sjá kafla 4.4). Aðlögunarmeðferðin með Viramune lyfjaformi með hraða losun einu sinni á sólarhring skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapunkti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis.

Sjúklingar sem hætta að taka nevírapín lengur en í 7 daga eiga að hefja aftur meðferð með ráðlögðum skömmtum og nota tveggja vikna aðlögunartímann með Viramune lyfjaformi með hraða losun.

Það eru eitruverkanir sem krefjast þess að meðferð með Viramune sé hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Nevírapín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með 200 mg viðbótarskammti af nevírapíni með hraða losun á eftir hverri himnuskilun fyrir fullorðna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem þurfa himnuskilun. Ekki þarf að aðlagja skammta hjá sjúklingum með $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/mín}$, sjá kafla 5.2. Mælt er með því að sjúklingar á barnsaldri með skerta nýrnastarfsemi sem gangast undir himnuskilun fái eftir hverja himnuskilun, viðbótarskammt af Viramune mixtúru, dreifu eða venjulegum töflum sem svarar til 50% af ráðlögðum sólarhringsskammti af Viramune mixtúru, dreifu eða venjulegum töflum, sem myndi hjálpa til við að bæta upp áhrif himnuskilunar á úthreinsun nevírapíns. Viramune forðatöflur hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og á því að nota Viramune lyfjaform með hraða losun.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með alvarlega lifrabílu (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3) skulu ekki taka nevírapín. Skammtaæðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungs alvarlega lifrabílu (sjá kafla 4.4 og 5.2). Viramune forðatöflur hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og á því að nota Viramune lyfjaform með hraða losun.

Lyfjagjöf

Taka á forðatöflurnar inn með vökva og hvorki má mylja þær né tryggja. Viramune má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Endurtekin gjöf hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarleg útbrot, útbrot samfara almennum einkennum, ofnæmi eða lifrabólgu vegna nevírapíns sem leitt hefur til þess að meðferð var stöðvuð.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eða ef ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst fyrr en að ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN.

Endurtekin gjöf hjá sjúklingum sem hafa verið með ASAT eða ALAT > 5 ULN í fyrri meðferð með nevírapíni og ítrekað hefur orðið vart við óeðlilega lifrarstarfsemi við endurtekna gjöf nevírapíns (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun á náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) vegna hættu á að plasmabættni minnki og að dragi úr áhrifum nevírapíns (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Viramune á aðeins að nota með að minnsta kosti tveimur öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

Ekki á að nota Viramune sem eina andretróveirulyfið þar sem komið hefur í ljós að einlyfjameðferð með hvaða andretróveirulyfi sem er veldur veiruónæmi.

Fyrstu 18 vikur meðferðar með nevírapíni er tvísýnt tímabil þar sem nauðsynlegt er að fylgjast náið með sjúklingum til að greina alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar (þar með talin tilvik Stevens-Johnson heilkennis og dreps í húðþekju (toxic epidermal necrolysis)), sem hugsanlega geta komið fram og alvarlega lifrabólgu/lifrabílu. Hættan á lifrar- og húðbreytingum er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hætta áfram fyrir hendi á hvers konar lifraráhrifum þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili. Kvenkyns sjúklingar og sjúklingar með háa CD4+ frumutalningu (> 250/mm³ hjá fullorðnum konum og > 400/mm³ hjá fullorðnum körlum) við upphaf nevírapín meðferðar eru í aukinni hættu á aukaverkunum á lifur ef sjúklingurinn hefur greinanlegan HIV-1 RNA veirufjölda í plasma - þ.e. ≥ 50 eintök/ml - við upphaf nevírapín meðferðar. Þar sem alvarlegar og lífshættulegar eiturveirur á lifur hafa sést í samanburðarrannsóknum og rannsóknum sem ekki voru með samanburði, fyrst og fremst hjá sjúklingum HIV 1 RNA veirufjölda í plasma 50 eintök/ml eða meiri, má ekki hefja nevírapín meðferð hjá fullorðnum konum með CD4+ frumutalningu hærri en 250 frumur/mm³ eða hjá fullorðnum körlum með CD4+ frumutalningu hærri en 400 frumur/mm³ sem hafa greinanlegt HIV-1-RNA í plasma nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Í sumum tilvikum hefur lifrarskaði haldið áfram þrátt fyrir að meðferð hafi verið hætt. Sjúklingar sem fá einkenni um lifrabólgu, alvarlegar húðbreytingar eða ofnæmi verða að hætta að nota nevírapín og leita samstundis eftir lækisfræðilegu mati. Ekki skal hefja meðferð með nevírapíni að nýju eftir að fram hafa komið alvarleg áhrif á lifur eða húð eða ef ofnæmi hefur komið fram (sjá kafla 4.3).

Fylgja skal nákvæmlega skammtaleiðbeiningum, sérstaklega á 14 daga aðlögunartímabilinu (sjá kafla 4.2).

Húðbreytingar

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar, þar með talin tilvik sem leiða til dauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni, einkum á fyrstu 6 vikum meðferðar. Þar á meðal eru tilvik um Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og ofnæmi sem lýsir sér sem útbrot, almenn einkenni og áhrif á innri líffæri (visceral involvement). Fylgjast skal mjög náið með sjúklingum á fyrstu 18 vikum meðferðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum ef einöngruð útbrot koma fram. Hætta skal meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá alvarleg útbrot eða útbrot í tengslum við almenn einkenni (svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennan lasleika), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Hætta skal meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt hjá öllum sjúklingum sem fá ofnæmi (sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi) sjá kafla 4.4.

Gjöf stærri en ráðlagðra skammta af nevírapíni getur aukið tíðni og alvarleika húðbreytinga svo sem Stevens-Johnson heilkennis og drepis í húðþekju (toxic epidermal necrolysis).

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevírapíns.

Samtímis gjöf prednisóns (40 mg/sólarhring fyrstu 14 dagana sem Viramune með hraða losun er gefið) hefur ekki reynst draga úr tíðni útbrotanna sem tengjast gjöf nevírapíns og getur tengst aukinni tíðni og alvarleika útbrotanna fyrstu 6 vikur nevírapín meðferðar.

Nokkrir áhættuþættir við að framkalla alvarlegar húðbreytingar eru þekktir og er þar á meðal misbrestur á að fylgja 200 mg upphafsskömmum á sólarhring á aðlögunartímabilinu og mikil töf frá því að einkenni koma fyrst fram og þar til leitað er til læknis. Konur virðast vera í meiri hættu en karlar á að fá útbrot, hvort sem þær fá meðferð sem samanstendur meðal annars af nevírapín eða meðferð sem samanstendur ekki af nevírapíni.

Sjúklingum skal tjáð að helstu eituráhrif nevírapíns séu útbrot. Þeim skal ráðlagt að segja læknum tafarlaust frá hvers konar útbrotum og forðast töf frá því að einkenni koma fram og þar til leitað er til læknis. Meirihluti útbrotanna sem tengjast nevírapíni koma fram innan 6 vikna frá því að meðferð hefst. Því skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til útbrotanna þetta tímabil.

Sjúklingum skal sagt að þeir megi ekki hefja meðferð með Viramune forðatöflum fyrr en hjöðnun hefur orðið á hvers konar útbrotum sem komið hafa fram á tveggja vikna aðlögunartímanum með Viramune með hraða losun. Meðferð einu sinni á sólarhring með Viramune með hraða losun skal ekki standa lengur en 28 daga og á þeim tímapunkti ætti að íhuga aðra meðferð vegna hugsanlegrar hættu á ófullnægjandi meðferð og myndun ónæmis.

Allir sjúklingar sem fá alvarleg útbrot eða útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, blöðrumyndun, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, verki í vöðvum eða liðamótum eða almennan lasleika, eiga að hætta lyfjameðferð og leita samstundis eftir læknisfræðilegu mati. Hjá þessum sjúklingum má ekki hefja meðferð með nevírapíni að nýju.

Ef grunur vaknar um útbrot af völdum nevírapíns hjá sjúklingum skal gera prófanir á lifraráhrifum. Hjá sjúklingum með í meðallagi eða miklar hækkanir (ASAT eða ALAT > 5 ULN) skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt.

Hætta skal notkun nevírapíns fyrir fullt og allt og ekki má hefja meðferð á ný ef ofnæmi kemur fram sem lýsir sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og

eitlastækkun (lymphadenopathy), auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kynningafæð og truflun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Áhrif á lifur

Alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn lifrabólga, hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil sem krefst náins eftirlits. Hættan á aukaverkunum á lifur er mest á fyrstu 6 vikum meðferðar. Samt sem áður er hættan áfram fyrir hendi þegar þessu tímabili lýkur og halda skal áfram eftirliti með tíðu millibili meðan á meðferð stendur.

Rákvöðvalýsa hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið húðbreytingar og/eða lifrabreytingar í tengslum við notkun nevírapíns.

Hækkun ASAT og ALAT gilda $\geq 2,5$ ULN og/eða lifrabólguþýkingu B og/eða C samtímis við upphaf meðferðar með andretróveirulyfjum, tengist almennt aukinni hættu á aukaverkunum á lifur meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur, þar með er talin meðferð sem samanstendur meðal annars af nevírapíni.

Kvenkyns sjúklingar og há CD4+ frumutalning við upphaf nevírapín meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir tengist aukinni hættu á að fá aukaverkanir á lifur. Í afturvirkri rannsókn á heildarniðurstöðum klínískra rannsókna á venjulegum Viramune töflum voru konur í þrefalt meiri hættu en karlar að fá einkenni um aukaverkanir á lifur, oft ásamt útbrotum (5,8% á móti 2,2%), og sjúklingar af báðum kynjum, sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir, með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma, með háa CD4+ frumutalningu við upphaf nevírapín meðferðar voru í aukinni hættu á að fá einkenni um aukaverkanir á lifur vegna nevírapíns. Aðallega hjá sjúklingum með HIV-1 veirufjölda í plasma 50 eintök/ml eða fleiri, voru konur með CD4+ frumutalningu > 250 frumur/mm³ í tólfalt meiri hættu á að fá einkenni um aukaverkanir á lifur í samanburði við konur með CD4+ frumutalningu < 250 frumur/mm³ (11% á móti 0,9%). Aukin hætta kom fram hjá körlum með greinanlegt HIV-1 RNA í plasma og CD4+ frumutalningu > 400 frumur/mm³ (6,3% á móti 1,2% hjá mönnum með CD4+ frumutalningu < 400 frumur/mm³). Þessi aukna hætta á eiturverkunum byggð á CD4+ frumutalningar þröskuldum hefur ekki verið greind hjá sjúklingum með ógreinanlegan (þ.e. < 50 eintök/ml) veirufjölda í plasma.

Sjúklingar skulu upplýstir um að lifraráhrif séu ein af helstu eiturverkunum nevírapíns og að náð eftirlit sé því nauðsynlegt fyrstu 18 vikurnar. Þeir skulu upplýstir um að komi fram einkenni sem benda til lifrabólgu, skulu þeir hætta að nota nevírapín og leita samstundis eftir lækisfræðilegu mati sem getur falist í prófum á lifrarstarfsemi.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Framkvæma á klínísk efnapróf, þar á meðal lifrarpróf, áður en meðferð með nevírapíni hefst og með viðeigandi millibili meðan á meðferð stendur.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa við notkun nevírapíns, sumar á allra fyrstu vikum meðferðar.

Hækkun lifrarentsíma án einkenna er algeng og er ekki endilega frábending fyrir notkun nevírapíns. Hækkun GGT án einkenna er ekki frábending fyrir áframhaldandi notkun.

Lifrarpróf skulu gerð á tveggja vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðar, eftir þriðja mánuðinn og síðan reglulega. Lifrarpróf skulu gerð ef sjúklingur finnur fyrir vísbendingum eða einkennum sem benda til lifrabólgu og/eða ofnæmis.

Ekki er þörf á að breyta áætlun um eftirlit hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með Viramune með hraða losun tvísva á sólarhring og skipta yfir á Viramune forðatöflur einu sinni á sólarhring.

Ef ASAT eða ALAT $\geq 2,5$ ULN fyrir eða meðan á meðferð stendur á að gera lifrarpróf oftast þegar sjúklingur kemur í venjubundið eftirlit. Ekki skal gefa sjúklingum nevírapín sem eru með ASAT eða ALAT > 5 ULN áður en meðferð hefst og ekki fyrr en ASAT/ALAT hefur náð stöðugum upphafsgildum við < 5 ULN (sjá kafla 4.3).

Læknar og sjúklingar skulu vera vakandi fyrir fyrirboðandi einkennum eða þegar lifrabólga kemur fram, svo sem lystarleysi, ógleði, gula, gallrauðamiga, gallleysishægðir (acholic stools), lifrarstækkun eða eymsli í lifur. Sjúklingum skal sagt að leita lækni aðstoðar strax ef þessi einkenni koma fram.

Ef ASAT eða ALAT eykst í > 5 ULN á meðan á meðferð stendur skal hætta notkun nevírapíns tafarlaust. Ef ASAT og ALAT lækkar aftur að upphafsgildum, og ef sjúklingurinn sýnir engar klínískar vísbendingar eða einkenni lifrabólgu, fær ekki útbrot eða almenn einkenni eða ef ekki koma fram aðrar niðurstöður, sem benda til vanstarfsemi líffæra, getur verið hugsanlegt að hefja notkun nevírapíns aftur með upphafsskammti VIRAMUNE með hraða losun einu sinni á sólarhring í 14 daga og síðan VIRAMUNE forðatöflur einu sinni á sólarhring, en hvert tilvik skal metið fyrir sig. Í þessum tilvikum þarf að gera tíðari mælingar á lifrarstarfsemi. Ef óeðlileg lifrarstarfsemi endurtekur sig skal hætta notkun nevírapíns fyrir fullt og allt.

Ef lifrabólga kemur fram, sem lýsir sér sem lystarleysi, ógleði, uppköst, gula OG niðurstöður rannsókna verða óeðlilegar (svo sem að þær bendi til miðlungs eða alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (GGT er ekki meðtalið)), skal hætta meðferð með nevírapíni fyrir fullt og allt. Ekki skal hefja aftur gjöf Viramune hjá sjúklingum sem þurfa að hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna lifrabólgu af völdum nevírapíns.

Lifarsjúkdómar

Öryggi og verkun Viramune hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifarsjúkdóma. Notkun Viramune er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C, sjá kafla 4.3). Niðurstöður lyfjahvarfa benda til þess að gæta skuli varúðar þegar nevírapín er gefið sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, þar með er talin langvinn, virk lifrabólga, verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi á meðan á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast skal með þeim í samræmi við stöðluð vinnubrögð. Ef vísbendingar koma fram um að lifarsjúkdómur hafi versnað hjá þessum sjúklingum á að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina.

Önnur varnaðarorð

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (post-exposure-prophylaxis (PEP)): Alvarleg lifrareitrun, þar með talin lifrabíllun sem krefst lifrarígræðslu, hefur komið fram hjá einstaklingum sem ekki eru sýktir af HIV, sem fá stóra skammta af Viramune sem fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu, notkun sem ekki er viðurkennd. Notkun Viramune hefur ekki verið metin í sérstakri rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (PEP), einkum varðandi meðferðarlengd, og er því eindregið mælt gegn þeirri notkun.

Samsett meðferð með nevírapíni læknar ekki sjúklinga sem eru sýktir af HIV-1. Sjúklingar geta fundið fyrir veikindum sem tengjast langt genginni HIV-1 sýkingu, þar með töldum tækifærissýkingum.

Ekki ætti að nota getnaðarvarnir sem innihalda hormón aðrar en DMPA (medroxyprógesterónasetat sem forðalyf) sem einu getnaðarvörnina hjá konum sem taka nevírapín þar sem nevírapín getur lækkað plasmabéttni þessara lyfja. Af þessari ástæðu, og til að minnka líkur á að smita aðra af HIV, er mælt með notkun getnaðarvarnar án hormóna (t.d. smokka). Auk þess skal fylgjast með lyfhrifum hormónameðferðar eftir tíðahvörf meðan á meðferð með nevírapíni stendur.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur:

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Í klínískum rannsóknum hefur Viramune verið tengt við hækkun á HDL kólesteróli og jákvæð áhrif á hlutfall milli heildarkólesteróls og HDL kólesteróls. Hins vegar, vegna skorts á sérhæfðum rannsóknum er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt. Auk þess hefur ekki verið sýnt fram á að Viramune valdi glúkósaröskunum.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/öðra sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/öðra afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum Pneumocystis jirovecii. Meta skal öll bólgu-einkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlvörf benda til þess að samtímis notkun rifampicíns og nevirapíns sé ekki ráðlögð. Enn fremur er ekki mælt með samhliða notkun Viramune og eftirfarandi efnasambanda: efavírenz, ketókónazól, etravírín, rilpivírín, elvitegravír (samhliða kóbísistati), atazanavír (samhliða ritónavíri), fosamprenavír (ef það er ekki gefið samhliða ritónavíri í litlum skömmtum) (sjá kafla 4.5).

Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukið hættu á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevirapín og zídóvúdín samhliða og þá sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.

Laktósi: Viramune forðatöflur innihalda 400 mg laktósa í hverjum hámarkssólarhringsskammti. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Einstaka sjúklingar hafa tilkynnt um leifar í saur sem líkjast heilum töflum. Samkvæmt tiltækum gögnum, hefur ekki verið sýnt fram á að þetta hafi áhrif á meðferðarsvörun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eftirfarandi upplýsingar komu fram við notkun venjulegra Viramune taflna en eiga væntanlega við um öll lyfjaform.

Nevirapín örvar CYP3A og mögulega CYP2B6 og kemur hámarks örvun fram innan 2-4 vikna frá upphafi margskammta meðferðar

Við samhliða inntöku með nevírapíni getur styrkur efna sem umbrotna eftir þessari leið minnkað í plasma. Fylgjast þarf náið með virkni þeirra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 þegar þau eru notuð samhliða nevírapíni

Frásög nevírapíns breytist ekki við neyslu fæðu, sýrubindandi lyfja eða lyfja sem innhalda alkalískan stuðpúða.

Upplýsingar um milliverkanir eru sýndar sem margfeldismeðaltal (geometric mean) með 90% öryggisbili (90% CI) þegar þau gögn lágu fyrir. ND = Ekki ákvarðað, ↑ = Aukning, ↓ = Lækkun, ↔ = Engin áhrif.

Lyf flokkuð eftir verkun	Milliverkun	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
NRTI (Núkleósíð bakritahemlar)		
Dídanósín 100-150 mg tvisvar á dag	Dídanósín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Dídanósín C _{min} ND Dídanósín C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Hægt er að nota Viramune með dídanósíni án skammtaaðlögunar.
Emtricitabín	Emtricitabín er ekki hemill á manna CYP 450 ensím.	Hægt er að nota Viramune með emtricitabíni án skammtaaðlögunar.
Abacavír	Í manna lifrarfrymisögnum hamlaði abacavír ekki cytókróm P450 ísóforma.	Hægt er að nota Viramune með abacavír án skammtaaðlögunar.
Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag	Engar breytingar sáust á úthreinsun lamivúdíns og dreifingarrúmmáli, sem bendir til þess að nevírapín hafi ekki hvetjandi áhrif á úthreinsun lamivúdíns.	Hægt er að nota Viramune með lamivúdíni án skammtaaðlögunar.
Stavúdín: 30/40 mg tvisvar á dag	Stavúdín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavúdín C _{min} ND Stavúdín C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevírapín: gildi virðast vera óbreytt miðað við fyrirliggjandi gögn.	Hægt er að nota Viramune með stavúdíni án skammtaaðlögunar.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á dag	Tenófóvír plasmagildi haldast óbreytt við samhliða notkun með nevírapíni. Plasmagildi nevírapíns breyttust ekki við samhliða notkun tenófóvírs.	Hægt er að nota Viramune með tenófóvíri án skammtaaðlögunar.
Zídóvúdín 100-200 mg þrisvar á dag	Zídóvúdín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zídóvúdín C _{min} ND Zídóvúdín C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevírapín: Zídóvúdín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með zídóvúdíni án skammtaaðlögunar. Kyrningafæð kemur oft fram í tengslum við zídóvúdín. Því er aukin hætta á kyrningafæð hjá sjúklingum sem fá nevírapín og zídóvúdín samhliða og þá

		sérstaklega sjúklingum á barnsaldri og sjúklingum sem fá hærri skammta af zídóvúdíni eða sjúklingum með lítinn beinmergsforða, sérstaklega þeim sem hafa langt genginn alnæmissjúkdóm. Hjá þessum sjúklingum á að fylgjast náið með blóðhag.
NNRTI (Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð)		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	Efavírenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavírenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavírenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Ekki er ráðlagt að nota efavírenz og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4) vegna samanlagðra eituráhrifa auk þess sem samsetningin hefur ekki betri verkun en annar hvor bakritahemillinn sem ekki er núkleósíð einn og sér (niðurstöður 2NN rannsóknar má sjá í kafla 5.1 hjá Viramune lyfjaformum með hraða losun).
Etravírín	Samhliða notkun etravíríns með nevírapíni getur valdið marktækri lækkun á plasmabéttni etravíríns og minnkun lyfhrifa etravíríns.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
Rilpivírín	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð.	Ekki er mælt með samhliða gjöf Viramune með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (sjá kafla 4.4).
PI (Próteasa hemlar)		
Atazanavír/ritónavír 300/100 mg einu sinni á dag 400/100 mg einu sinni á dag	<u>Atazanavír/r 300/100 mg:</u> Atazanavír/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavír/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavír/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavír/r 400/100 mg</u> Atazanavír/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavír/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavír/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (samanborið við 300/100 mg án nevírapíns) Nevírapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevírapín C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevírapín C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Ekki er ráðlagt að nota atazanavír/ritónavír og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4).
Darúnavír/ritónavír 400/100 mg tvisvar á dag	Darúnavír AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darúnavír C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darúnavír C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)	Hægt er að nota Viramune með darúnavíri án skammtaaðlögunar.

	Nevírapín AUC $\uparrow$ 1,27 (1,12-1,44) Nevírapín $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,47 (1,20-1,82) Nevírapín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,18 (1,02-1,37)	
Fosamprenavír 1400 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC $\downarrow$ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavír $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavír $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,75 (0,63-0,89) Nevírapín AUC : $\uparrow$ 1,29 (1,19-1,40) Nevírapín $C_{\min}$: $\uparrow$ 1,34 (1,21-1,49) Nevírapín $C_{\max}$: $\uparrow$ 1,25 (1,14-1,37)	Ekki er ráðlagt að gefa fosamprenavír samhliða Viramune ef fosamprenavír er ekki gefið samhliða rítónavíri (sjá kafla 4.4).
Fosamprenavír/ rítónavír 700/100 mg tvisvar á dag	Amprenavír AUC: $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavír $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavír $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85-1,10) Nevírapín AUC $\uparrow$ 1,14 (1,05-1,24) Nevírapín $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,22 (1,10-1,35) Nevírapín $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,13 (1,03-1,24)	Hægt er að nota Viramune með fosamprenavír/rítónavír án skammtaaðlögunar.
Lópínavír/rítónavír (hylki) 400/100 mg tvisvar á dag	<u>Fullorðnir sjúklingar:</u> Lópínavír AUC $\downarrow$ 0,73 (0,53-0,98) Lópínavír $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,54 (0,28-0,74) Lópínavír $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,81 (0,62-0,95)	Ráðlagt er að auka skammta lópínavír/rítónavír í 533/133 mg (4 hylki) eða 500/125 mg (5 töflur með 100/25 mg hver) tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viramune við samhliða gjöf með lópínavíri.
Lópínavír/rítónavír (mixtúra, lausn) 300/75 mg/m ² tvisvar á dag	<u>Börn:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,86 (0,64-1,16)	Hjá börnum skal íhuga stækkun skammta af lópínavír/rítónavír í 300/75 mg/m ² tvisvar á dag með mat þegar Viramune er notað samhliða, einkum hjá sjúklingum þar sem grunur er um skert næmi fyrir lópínavír/rítónavír.
Rítónavír 600 mg tvisvar á dag	Rítónavír AUC $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79-1,07) Rítónavír $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) Rítónavír $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78-1,07) Nevírapín: Engar klínískt mikilvægar breytingar sást á plasmagildi nevírapíns við samhliða notkun rítónavírs.	Hægt er að nota Viramune með rítónavíri án skammtaaðlögunar.
Saquínavír/rítónavír	Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir um saquínavír í mjúkum hylkjum, eftt (boosted) með rítónavíri, benda ekki til milliverkunar sem hefur klíníska þýðingu milli saquínavírs eftt með rítónavíri og nevírapíni.	Hægt er að nota Viramune með saquínavír/rítónavír án skammtaaðlögunar.

Tipranavír/rítónavír 500/200 mg tvisvar á dag	Engin sérstök milliverkunarrannsókn hefur verið gerð. Takmörkuð gögn úr fasa IIa rannsókn á HIV-sýktum einstaklingum hafa sýnt 20% minnkun á TPV C_{min} sem er ekki klínískt mikilvæg.	Hægt er að nota Viramune með típranavíri án skammtaaðlögunar.
Inngönguhemlar (Entry Inhibitors)		
Enfuvirtide	Vegna efnaskiptaferlis er ekki að vænta klínískra milliverkana sem máli skipta milli enfuvirtide og nevírapíns.	Hægt er að nota Viramune með enfuvirtide án skammtaaðlögunar.
Maraviroc 300 mg einu sinni á dag	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) miðað við fyrirliggjandi gögn Nevírapín styrkur ekki mældur, ekki búist við áhrifum.	Hægt er að nota Viramune með maraviroc án skammtaaðlögunar.
Samrunahemlar (Integrase Inhibitors)		
Elvitegravír/ kóbísistat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Kóbísistat, cýtókróm P450 3A hemill, hemur marktækt lifrarendím sem og aðra efnaskiptaferla. Þess vegna er líklegt að samhliða notkun myndi leiða til breytinga á plasmabéttni kóbísistats og Viramune.	Ekki er ráðlagt að gefa Viramune samhliða elvitegravíri í samsettri meðferð með kóbísistati (sjá kafla 4.4).
Raltegravír 400 mg tvisvar á dag	Engin fyrirliggjandi gögn. Vegna efnaskiptaferlis raltegravír er ekki að vænta milliverkunar.	Hægt er að nota Viramune með raltegravír án skammtaaðlögunar.
Sýklalyf		
Klaritrómýcín 500 mg tvisvar á dag	Klaritrómýcín AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Klaritrómýcín C_{min} $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Klaritrómýcín C_{max} $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín C_{min} $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Umbrotsefni 14-OH klaritrómýcín C_{max} $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80) Nevírapín AUC $\uparrow$ 1,26 Nevírapín C_{min} $\uparrow$ 1,28 Nevírapín C_{max} $\uparrow$ 1,24 miðað við fyrirliggjandi gögn.	Útsetning fyrir klaritrómýcín minnkaði marktækt, útsetning fyrir 14-OH umbrotsefni jókst. Vegna minnkaðrar virkni virks umbrotsefnis klaritrómýcíns gegn <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> getur heildarvirkni gegn sýklinum breyst. Íhuga ætti aðra lyfjameðferð en klaritrómýcín svo sem azithromýcín. Mælt með því að fylgst sé með óeðlilegri lifrarstarfsemi.
Rifabútín 150 eða 300 mg einu sinni á dag	Rifabútín AUC $\uparrow$ 1,17 (0,98-1,40) Rifabútín C_{min} $\leftrightarrow$ 1,07 (0,84-1,37) Rifabútín C_{max} $\uparrow$ 1,28 (1,09-1,51) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútín AUC	Ekki sást marktæk breyting á meðaltals lyfjahvarfþáttum rifabútíns og Viramune. Hægt er að nota Viramune með rifabútíni án

	↑ 1,24 (0,84-1,84) Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74). Umbrotsefni 25-O-desacetýlrifabútin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68). Greint var frá aukningu (um 9%) sem ekki hefur klínísku þýðingu á úthreinsun nevírapíns í samanburði við fyrirliggjandi upplýsingar.	skammtaaðlögunar. Hins vegar vegna mikils breytileika milli sjúklinga geta sumir sjúklingar orðið fyrir mikilli aukningu á útsetningu rifabútíns og geta verið í aukinni hættu á að fá eiturvefkanir af völdum rifabútíns. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun.
Rifampicín 600 mg einu sinni á dag	Rifampicín AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín C_{min} ND Rifampicín C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevírapín AUC ↓ 0,42 Nevírapín C_{min} ↓ 0,32 Nevírapín C_{max} ↓ 0,50 miðað við fyrirliggjandi gögn.	Notkun Viramune og rifampicín saman er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Læknar sem þurfa að meðhöndla sjúklinga, sem einnig eru sýktir af berklum og nota Viramune geta íhugað samhliða notkun rifabútíns í staðinn.
Sveppalyf		
Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag	Flúkónazól AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flúkónazól C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flúkónazól C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevírapín: útsetning: ↑100% samanborið við fyrirliggjandi gögn þegar nevírapín er gefið eitt og sér.	Vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir Viramune, skal gæta varúðar ef lyfin eru gefin samhliða og fylgjast skal náið með sjúklingum.
Itrakónazól 200 mg fjórum sinnum á dag	Itrakónazól AUC ↓ 0,39 Itrakónazól C_{min} ↓ 0,13 Itrakónazól C_{max} ↓ 0,62 Nevírapín : Engin marktæk breyting sást á lyfjahvarfabáttum nevírapíns.	Íhuga skal skammtahækkun á ítrakónazóli þegar þessi tvö lyf eru gefin samhliða.
Ketókónazól 400 mg fjórum sinnum á dag	Ketókónazól AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketókónazól C_{min} ND Ketókónazól C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevírapín: plasmagildi: ↑ 1,15-1,28 samanborið við fyrirliggjandi gögn.	Ekki er ráðlagt að nota ketókónazól og Viramune samhliða (sjá kafla 4.4).
VEIRUSÝKINGARLYF GEGN LANGVINNRI LIFRARBÓLGU B EÐA C		
Adefóvír	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði adefóvír smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Adefóvír hafði ekki áhrif á neinn hinna algengu CYP ísóforma sem vitað er að taki þátt í umbroti lyfja í manninum og er skilið út um nýru. Ekki er búist við að milliverkun hafi klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með adefóvíri án skammtaaðlögunar.

Entecavír	Entecavír er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cýtókróm P450 (CYP450) ensím. Vegna efnaskiptaferlis entecavírs er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með entecavíri án skammtaaðlögunar.
Interferon (pegýlerað interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferon hafa engin þekkt áhrif á CYP3A4 eða 2B6. Ekki er reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með interferoni án skammtaaðlögunar.
Ríbavírín	Samkvæmt niðurstöðum úr <i>in vitro</i> rannsóknum hafði ríbavírín smávægileg hamlandi áhrif á virkni nevírapíns (sjá kafla 5.1), þetta hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum og ekki er búist við minni verkun. Ríbavírín hamlar ekki cýtókróm P450 ensímum og ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á eiturverkun um að ríbavírín hvetji lifrarendím. Ekki er búist við að milliverkun hafi klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með ríbavíríni án skammtaaðlögunar.
Telbivúdín	Telbivúdín er ekki hvarfefni, ræsir eða hemill á cýtókróm P450 (CYP450) ensímkerfið. Vegna efnaskiptaferlis telbivúdíns er ekki reiknað með milliverkun sem hefur klínísku þýðingu.	Hægt er að nota Viramune með telbivúdíni án skammtaaðlögunar.
SÝRUBINDANDI LYF		
Címetidín	Címetidín: Ekki sást marktæk breyting á lyfjahvarfþáttum címetidíns. Nevírapín C_{min} ↑ 1,07	Hægt er að nota Viramune með címetidíni án skammtaaðlögunar.
SEGAVARNARLYF		
Warfarín	Milliverkunin milli nevírapíns og segavarnarlyfsins warfaríns er flókin, með möguleika á bæði aukningu og minnkun á storkutíma þegar lyfin eru notuð samhliða.	Nákvæmt eftirlit með storkuþáttum er skilyrði.
GETNAÐAR- VARNARLYF		
Depo-medroxyprógesterón asetat (DMPA) 150 mg á þriggja mánaða fresti	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevírapín AUC ↑ 1,20 Nevírapín C_{max} ↑ 1,20	Samhliða gjöf Viramune hefur ekki áhrif á egglosbælandi áhrif DMPA. Hægt er að nota Viramune með DMPA án skammtaaðlögunar.
Etínýl estradíól (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)	Ekki á að nota getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda hormón sem einu getnaðarvörnina hjá konum

Noretindrón (NET) 1.0 mg einu sinni á dag	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	sem taka Viramune (sjá kafla 4.4). Viðeigandi skammtar af getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda hormón (til inntöku eða notkunar með öðrum hætti) öðrum en DMPA notuð samhliða Viramune hafa ekki verið ákvarðaðir með tilliti til öryggis og verkunar.
VERKJALYF/ ÓPIÓT		
Metadón einstaklingsbundin skömmtun	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C _{min} ND Metadón C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Þegar sjúklingar í viðhaldsmeðferð með metadóni byrja meðferð með Viramune skal fylgjast með þeim með tilliti til vísbendinga um fráhvarfseinkenni og breyta metadónskömmtum í samræmi við það.
NÁTTÚRULYF		
jóhannesarjurt (St John's Wort)	Sermisgildi nevírapíns geta lækkað við samhliða notkun náttúrulyfsins jóhannesarjurtar (St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i>). Þetta er vegna örvunar lyfjaumbrotaensíma og/eða flutningspróteina fyrir tilstilli jóhannesarjurtar.	Ekki má nota náttúrulyf sem innhalda jóhannesarjurt samhliða Viramune (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur tekur nú þegar jóhannesarjurt ætti að kanna nevírapíngildi og ef mögulegt er veirugildi og hætta notkun jóhannesarjurtar. Nevírapín gildi geta hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Aðlaga gæti þurft skömmtun Viramune. Örvandi áhrif geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð með jóhannesarjurt er hætt.

Aðrar upplýsingar:

Umbrotsefni nevírapíns: Rannsóknir þar sem notaðar eru lifrarfrymisagnir manna bentu til þess að engin áhrif væru á myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapíns þegar dapsón, rifabútin, rifampicín og trímétóprím/súlfametoxazól eru til staðar. Ketókónazól og erýtrómýcín hamla marktækt myndun hýdroxýleraðra umbrotsefna nevírapíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga ekki að nota getnaðarvarnir til inntöku sem einu getnaðarvörnina þar sem nevaripín getur minnkað plasmastyrk þessara lyfja (sjá kafla 4.4 & 4.5).

Meðganga

Fyrirliggjandi gögn um þungaðar konur benda ekki til vanskapandi áhrifa né eiturvekana á föstur/nýbura. Í dag liggja ekki fyrir önnur faraldsfræðileg gögn sem skipta máli. Engin sýnileg vanskapandi áhrif komu fram í rannsóknum á æxlun sem gerð var á þunguðum rottum og kaninum (sjá kafla 5.3). Ekki eru fyrirliggjandi neinar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir á þunguðum konum. Gæta skal varúðar þegar nevírapíni er ávísað handa þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Við

ákvörðun um meðferð ætti að taka tillit til þess að lifrareitrun kemur oftast fyrir hjá konum með CD4+ frumutalningu hærri en 250 frumur/mm³ og greinanlegt HIV-1 RNA í plasma (50 eintök/ml eða fleiri) (sjá kafla 4.4). Nægjanleg gögn liggja ekki fyrir til að færa sönnur á að þó ekki sé til staðar aukin hættu á eiturveikunum hjá meðferðarreyndum konum sem eru við upphaf meðferðar með nevirapíni með ógreinanlegan veirufjölda (minni en 50 eintök/ml af HIV-1 í plasma) og CD4+ frumutalningu yfir 250 frumur/mm³ að sama eigi við um þungaðar konur. Allar slembaðar rannsóknir sem fjalla um þetta atriði útiloka þungaðar konur og þungaðar konur voru of fáar í hóprannsóknum sem og í safngreiningum.

Brjóstagjöf

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Í rannsóknum á eiturveikunum á æxlun sást skert frjósemi hjá rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega varðandi hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal hins vegar sjúklinga um að þeir geti fundið fyrir aukaverkunum eins og þreytu meðan á meðferð með nevirapíni stendur. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla. Finni sjúklingar fyrir þreytu eiga þeir að forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við meðferð með Viramune forðatöflum hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir (þ.m.t. aðlögunartími með lyfjaformi með hraða losun) í klínísku rannsókninni 1100.1486 (VERxVE) voru: útbrot, ógleði, óeðlilegar niðurstöður á lifrarpófum, höfuðverkur, þreyta, lifrabólga, kviðverkir, niðurgangur og hiti. Engar nýjar aukaverkanir komu fram vegna Viramune forðataflna sem ekki höfðu áður komið fram vegna venjulegra Viramune taflna og mixtúru, dreifu.

Reynsla eftir markaðssetningu nevirapíns hefur sýnt að alvarlegustu aukaverkanirnar eru Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), alvarleg lifrabólga/lifrabilun, og útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkun ásamt áhrifum á innfyli, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kyrningafæð og truflun á nýrnastarfsemi. Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil og náð eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum sem má rekja til notkunar Viramune forðataflna. Tíðnitölur sem gefnar eru upp hér á eftir eru byggðar á grófreiknuðum tíðnitölum aukaverkana sem komu fram í klínískri rannsókn 1100.1486 með 1.068 sjúklingum sem fengu Viramune með tenofovir/emtricitabin sem grunnmeðferð, annars vegar hópur sem fékk Viramune lyfjaform sem losnar hratt (aðlögunartímabil, tafla 1) og hins vegar Viramune forðalyf (slembivalstímabil/viðhaldstímabil, tafla 2).

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1: Aðlögunartímabil með Viramune lyfjaformi sem losnar hratt

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: kyrningafæð

Mjög sjaldgæfar: blóðleysi

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði), útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), bráðaofnæmi

Taugakerfi

Algengar höfuðverkur

Meltingarfæri

Algengar kviðverkir, ógleði, niðurgangur

Sjaldgæfar uppköst

Lifur og gall

Sjaldgæfar gula, svæsin lifrabólga (getur verið banvæn)

Mjög sjaldgæfar lifrabólga (þ.m.t. alvarlegar og lífshættulegar eiturverkanir á lifur) (0,09%)

Húð og undirhúð

Algengar útbrot (6,7%)

Sjaldgæfar Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (getur verið banvænt) (0,2%), ofsabjúgur, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefir

Sjaldgæfar liðverkur, vöðvaverkur

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar þreyta, hiti

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar óeðlileg próf á lifrarstarfsemi (aukning á alanín amínótransferasa; aukning á transamínösum; aukning á aspartat amínótransferasa; aukning á gamma-glutamyltransferasa, aukning á lifrarensímum; aukning á transamínösum í blóði, minnkun á fosfór í blóði, hækkaður blóðþrýstingur.

Tafla 2: Viðhaldstímabil með Viramune forðalyfi

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: blóðleysi, kyrningafæð

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði), útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), bráðaofnæmi

Taugakerfi

Algengar höfuðverkur

Meltingarfæri

Algengar kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur

Lifur og gall

Algengar lifrabólga (þ.m.t. alvarlegar og lífshættulegar eiturverkanir á lifur) (1,6%)

Sjaldgæfar: gula, svæsin lifrabólga (getur verið banvæn)

Húð og undirhúð

Algengar útbrot (5,7%)

Sjaldgæfar Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (getur verið banvænt) (0,6%), ofsabjúgur, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefir

Sjaldgæfar liðverkur, vöðvaverkur

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar þreyta

Sjaldgæfar hiti

Rannsóknaniðurstöður

Algengar óeðlileg próf á lifrarstarfsemi (aukning á alanín amínótransferasa; aukning á transaminösum; aukning á aspartat amínótransferasa; aukning á gamma-glutamyltransferasa; aukning á lifrarendímum; aukning á transaminösum í blóði, minnkun á fosfór í blóði, hækkaður blóðþrýstingur.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir sást í öðrum rannsóknum á nevírapíni eða eftir markaðssetningu en ekki í slembuðu klínísku samanburðarrannsókninni 1100.1486.

Þar sem kyrningafæð, útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), bráðaofnæmi, gula, svæsin lifrabólga (sem getur verið banvæn), ofsakláði, minnkun á fosfór í blóði og hækkaður blóðþrýstingur komu ekki fram á aðlögunartímanum með Viramune lyfjaformi með hraða losun í rannsókn 1100.1486 var tíðniflokkunin metin út frá tölfraðilegum útreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fékk nevírapín með hraða losun á aðlögunartímabilinu í slembuðu klínísku samanburðarrannsókninni 1100.1486 (n = 1.068).

Í samræmi við það, þar sem blóðleysi, kyrningafæð, bráðaofnæmi, gula, Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju (sem getur verið banvænt), ofsabjúgur, lækkað fosfór í blóði og hækkaður blóðþrýstingur komu ekki fram á viðhaldstímabili með Viramune forðalyfi í rannsókn 1100.1486 var tíðniflokkunin metin út frá tölfraðilegum útreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fékk nevírapín forðalyf á viðhaldstímabilinu í slembuðu klínísku samanburðarrannsókninni 1100.1486 (n = 505).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Eftirtalin atvik hafa einnig komið fram þegar nevírapín hefur verið notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum: brisbólga, úttaugakvilli og blóðflagnafæð. Þessi atvik eru venjulega í tengslum við önnur andretróveirulyf og hægt er að búast við að þau komi fram þegar nevírapín er notað í samsetningu með öðrum lyfjum, en hins vegar er ólíklegt að þessi atvik séu vegna nevírapín meðferðar. Heilkenni lifrar-nýrnabilunar hafa mjög sjaldan komið fram.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Algengasta aukaverkun nevírapíns eru útbrot. Útbrot eru venjulega væg eða í meðallagi slæm; rauðir, upphleyptir dilar á húð (maculopapular erythematous cutaneous eruptions) með eða án kláða, koma fram á bók, í andliti eða á útlimum. Ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur og ofsakláði) hefur komið fram. Útbrot koma fram ein sér eða í tengslum við útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), sem lýsa sér sem útbrot ásamt almennum

einkennum, svo sem hita, liðverkjum, vöðvaverkjum og eitlastækkunum auk áhrifa á innri líffæri, svo sem lifrabólgu, eosíníklafjöld, kynningafæð og truflun á nýrnastarfsemi.

Alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með nevírapíni, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)). Lífshættuleg tilvik SJS, TEN og útbrot af völdum lyfja með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hafa komið fram. Meirihluti alvarlegra útbrot kom fram á fyrstu 6 vikum meðferðar og í sumum tilvikum var innlögn á sjúkrahús nauðsynleg, þar af þurfti einn sjúklingur að gangast undir aðgerð (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn 1100.1486 (VERxVE) fengu sjúklingar, sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með andretróveirulyfi, 200 mg aðlögunarskammt af Viramune lyfjaformi með hraða losun einu sinni á sólarhring í 14 daga ($n = 1068$) og síðan var þeim slembiraðað og fengu þá annað hvort 200 mg Viramune með hraða losun tvisvar á sólarhring eða 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingar fengu tenofovir + emtricitabin sem grunnmeðferð. Öryggisupplýsingar ná yfir allar heimsóknir sjúklinganna að þeim tíma þegar síðasti sjúklingurinn kláraði 144 vikur í rannsókninni. Þær innihalda einnig öryggisupplýsingar fyrir heimsóknir sjúklinga í framlengdu opnu rannsókninni eftir viku 144 (þar sem sjúklingar í báðum meðferðarhópum sem kláruðu 144 vikna blinda fasann gátu tekið þátt). Alvarleg eða lífshættuleg útbrot sem talin voru tengjast meðferð með nevírapíni komu fyrir hjá 1,1% sjúklinga á aðlögunartímabilinu með Viramune með hraða losun. Alvarleg útbrot komu fram í slembivalstímabilinu hjá 1,4% sem fengu Viramune með hraða losun og hjá 0,2% sem fengu Viramune forðalyf. Engin lífshættuleg (stig 4) tilfelli útbrot sem talin voru tengd Viramune voru tilkynnt á slembivalstímabili rannsóknarinnar. Greint var frá sex tilvikum Stevens-Johnson heilkennis í rannsókninni, og komu þau öll nema eitt fram innan fyrstu 30 daga meðferðar með nevírapíni.

Í rannsókn 1100.1526 (TRANxITION) var sjúklingum, sem höfðu notað 200 mg Viramune með hraða losun tvisvar á sólarhring í a.m.k. 18 vikur, slembiraðað til að fá annað hvort 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring ($n = 295$) eða halda áfram á meðferðinni með Viramune með hraða losun ($n = 148$). Í hvorugum hópnum í þessari rannsókn komu fram 3.stigs eða 4.stigs útbrot.

Lifur og gall

Flestar afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður sem koma fram eru hækkuð gildi í prófum á lifrarstarfsemi, þar með talið á ALAT, ASAT, GGT, heildarbilirúbín og alkalískum fosfatasa. Hækkun GGT gilda án einkenna er algengast. Tilvik um gulu hafa komið fram. Tilvik lifrabólgu (alvarleg og lífshættuleg lifrareitrun, þar með talin banvæn svæsin lifrabólga) hefur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með nevírapíni. Besta aðferðin til að sjá fyrir um alvarleg atvik varðandi lifur var brenglun á lifrarprófum við upphaf meðferðar (elevated baseline). Fyrstu 18 vikur meðferðar er tvísýnt tímabil þar sem náði eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn 1100.1486 (VERxVE) fengu sjúklingar, sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með andretróveirulyfi, 200 mg aðlögunarskammt af Viramune lyfjaformi með hraða losun einu sinni á sólarhring í 14 daga og síðan var þeim slembiraðað og fengu annað hvort 200 mg Viramune með hraða losun tvisvar á sólarhring eða 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingar fengu tenofovir + emtricitabin sem grunnmeðferð. Viðmið CD4+ fjölda við skráningu í rannsóknina var <250 frumur/ mm^3 fyrir konur og <400 frumur/ mm^3 fyrir karla. Í þessari rannsókn var framvirk upplýsingasöfnun varðandi hugsanleg einkenni aukaverkana á lifur. Öryggisupplýsingar ná yfir allar heimsóknir sjúklinga að þeim tíma sem síðasti sjúklingurinn kláraði rannsóknarvik 144. Tíðni einkenna aukaverkana á lifur meðan á aðlögunartímabilinu með Viramune með hraða losun stóð var 0,5%. Eftir aðlögunartímann var tíðni einkenna aukaverkana á lifur 2,4% hjá þeim sem fengu Viramune með hraða losun og 1,6% sem fengu Viramune forðalyf. Í heildina var sambærileg tíðni einkenna aukaverkana á lifur hjá körlum og konum í VERxVE.

Í hvorugum hópnum í rannsókn 1100.1526 (TRANxITION) komu fram 3.stigs eða 4.stigs aukaverkanir á lifur.

Börn

Byggt á reynslu úr klínískum rannsóknum með venjulegum Viramune töflum og mixtúru, dreifu hjá 361 barni, þar sem meirihlutinn fékk samsetta meðferð með zídóvídíní og/edá dídanósíní, voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í tengslum við nevírapín þær sömu og hjá fullorðnum. Kyrningafæð kom oftast fyrir hjá börnum. Í opinni klínískri rannsókn (ACTG 180) kom lyfjatengd kyrningafæð fyrir hjá 5/37 (13,5%) sjúklingum. Í ACTG 245, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu var tíðni alvarlegrar lyfjatengdrar kyrningafæðar 5/305 (1,6%). Einstök tilvik um Stevens-Johnson heilkenni eða Stevens-Johnson/drep í húðþekju heilkenni (toxic epidermal necrolysis transition syndrome) hafa komið fram hjá þessum sjúklingahópi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert móteitur er þekkt við nevírapín ofskömmtnun. Skýrt hefur verið frá tilvikum ofskömmtnunar Viramune með hraða losun á skammtabilinu 800 til 6.000 mg á sólarhring í allt að 15 daga. Sjúklingarnir fengu bjúg, rósahnúta (erythema nodosum), fundu fyrir þreytu, fengu hita, höfuðverk, svefnleysi, ógleði, lungnaiferðir, útbrot, svima, uppköst, hækkun transamínasa og léttust. Öll þessi einkenni gengu til baka þegar meðferð með nevírapíní var hætt.

Börn

Greint hefur verið frá einu tilviki um mikla ofskömmtnun fyrir slysi hjá nýfæddu barni. Skammturinn sem tekinn var inn var 40 faldur ráðlagður skammtur af 2 mg/kg/sólarhring. Væg einangruð daufkyrningafæð og laktasahækkun í blóði komu fram en hurfu af sjálfu sér innan einnar viku án nokkurra klínískra vandamála. Einu ári síðar var þroski barnsins eðlilegur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf með almenna verkun, bakritahemlar nema núkleósíð - Nevírapínun, ATC-flokkur: J05A G01.

Verkunarháttur

Nevírapín er HIV-1 bakritahemill sem ekki er núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)). Nevírapín er hemill, án samkeppni, HIV-1 bakritans en hefur ekki líffræðilega mikilvæg hömlunaráhrif á HIV-2 bakrita eða á DNA pólýmerasa heilkjörnunga (eukaryotic) α , β , γ , eða δ .

Veiruhamlandi áhrif *in vitro*

Nevírapín hefur miðgildi EC₅₀ (50% heftistyrkur) 63 nM gegn samsafni af hópi M HIV-1 ræktana úr ættkvíslum (clades) A, B, C, D, F, G og H og CRF (circulating recombinant forms) CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF afrituð í nýrnafrumur úr fösturvísum manna (embryonic kidney 293 cells). Í safni af 2.923, fyrst og fremst undirflokk B HIV-1 klínískum ræktunum var miðgildi EC₅₀ 90 nM. Svipuð EC₅₀ gildi fást þegar veiruhamlandi áhrif nevírapíns eru mæld í einkirningum úr blóði, gleypifrumum upprunnum úr einkirningum og frumulínum sem samanstanda af eitilfrumumæðrum. Nevírapín hafði enga veirueyðandi verkun í frumuræktum gegn stofnum úr hópi O HIV-1 og HIV-2.

Nevírapín ásamt efavirenzi sýndi mikil hamlandi áhrif á verkun gegn HIV-1 *in vitro* (sjá kafla 4.5) og hafði viðbótar til hamlandi áhrif með próteasahemlinum ritónavíri eða samrunahemlinum enfuvirtíði. Nevírapín hafði viðbótar til samverkandi áhrif á verkun gegn HIV-1 þegar það var notað samhliða próteasahemlunum amprenavíri, atazanavíri, indinavíri, lópínavíri, saquínavíri og típranavíri og núkleósíð bakritahemlunum abacavíri, didanósíni, emtrícítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. Lyfið adefóvír við lifrabólgu B veirusýkingu og lyfið ríbavírín við lifrabólgu C veirusýkingu höfðu hamlandi áhrif á virkni nevírapíns gegn HIV-1 *in vitro*.

Ónæmi

HIV-1 stofnar með skert næmi (100 - 250-falt) fyrir nevírapíni koma fram í frumuræktun. Greining á arfgerð sýndi stökkbreytingu á HIV-1 RT geni Y181C og/eða V106A háð veirustofni og hvaða frumulína var notuð. Tíminn að ónæmismyndun gegn nevírapíni í frumuræktun breyttist ekki þegar notuð var samsett meðferð með nevírapíni og nokkrum öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

Greining á arfgerð ræktana frá sjúklingum, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og veirumeðferð brást hjá (n = 71), sem fengu nevírapín einu sinni á sólarhring (n = 25) eða tvisvar á sólarhring (n = 46) í samsetningu með lamivúdíni og stavúdíni í 48 vikur sýndu að ræktanir frá 8/25 og 23/46 sjúklingum innihéldu eina eða fleiri af eftirfarandi NNRTI ónæmistengdum skiptum: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Greining á arfgerð var gerð á ræktunum frá 86 sjúklingum, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og hættu í VERxVE rannsókninni (1100.1486) eftir að veirumeðferð brást (versnun, hlutasvörun) eða vegna aukaverkunar eða sem fengu skammvinna aukningu á veirufjölda meðan á rannsókninni stóð. Greining þessara sýna frá sjúklingum sem fengu Viramune með hraða losun tvisvar á sólarhring eða Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring í samsetningu með tenofovíri og emtrícítabíni leiddi í ljós að ræktanir frá 50 sjúklingum innihéldu ónæmis stökkbreytingar sem búast má við á meðferð með nevírapíni. Af þessum 50 sjúklingum fengu 28 ónæmi gegn efavirenz og 39 fengu ónæmi gegn etravíríni (algengasta ónæmis stökkbreytingin sem kom fram var Y181C). Enginn munur sást eftir því hvort lyfjaformið var tekið (með hraða losun tvisvar á sólarhring eða forðalyf einu sinni á sólarhring).

Stökkbreytingarnar sem komu fram þegar meðferð brást voru þær sem búast mátti við á meðferð með nevírapíni. Tvær nýjar skiptingar sáust á táknum sem áður höfðu tengst ónæmi gegn nevírapíni, einn sjúklingur með Y181I í hópnum með Viramune forðalyf og einn sjúklingur með Y188N í hópnum með Viramune með hraða losun, ónæmi gegn nevírapíni var staðfest samkvæmt svipgerð.

Krossónæmi

Hröð myndun HIV stofna, sem hafa krossónæmi gegn NNRTI-hemlum, hefur sést *in vitro*. Búast má við krossónæmi gegn efavirenzi eftir veirufræðilegan brest með nevírapíni. Byggt á niðurstöðum ónæmisprófa má síðan nota meðferð sem inniheldur etravírín. Krossónæmi milli nevírapíns og HIV próteasahemla, HIV samrunahemla eða HIV inngönguhemla er ólíklegt þar sem verkunarmáti þeirra er ekki sá sami. Möguleikinn fyrir krossónæmi milli nevírapíns og núkleósíðbakritahemla er á sama hátt lítill því sameindirnar hafa mismunandi bindistaði á bakritanum.

Klínískar niðurstöður

Viramune hefur bæði verið metið hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir og þeim sem hafa verið meðhöndlaðir.

Klínískar rannsóknir með forðatöflur

Klínísk verkun Viramune forðataflna er byggð á upplýsingum sem fengust á 48 vikum í slembaðri, tvíblindri, tvílyfleysu, 3.stigs rannsókn (VERxVE - rannsókn 1100.1486) hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og á upplýsingum sem fengust á 24 vikum í slembaðri, opinni rannsókn hjá sjúklingum sem skiptu úr venjulegum Viramune töflum tvisvar á sólarhring í Viramune forðatöflur einu sinni á sólarhring (TRANxITION - 1100.1526).

Rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð

VERxVE (rannsókn 1100.1486) er 3.stigs rannsókn þar sem sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð fengu 200 mg Viramune með hraða losun einu sinni á sólarhring í 14 daga og var síðan slembiraðað og fengu annað hvort 200 mg Viramune með hraða losun tvisvar á sólarhring eða 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingarnir fengu tenofovir + emtricitabin sem grunnmeðferð. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt skimun HIV-1 RNA gilda (≤ 100.000 eintök/ml og > 100.000 eintök/ml). Valdar lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni sjúkdóms við upphaf rannsókna eru sýnd í töflu 1.

Tafla 1: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni sjúkdóms við upphaf rannsókna í rannsókn 1100.1486

	Viramune með hraða losun n = 508*	Viramune forðalyf n = 505
Kyn		
- Karlar	85%	85%
- Konur	15%	15%
Kynstofn		
- Hvítir	74%	77%
- Svartir	22%	19%
- Asískir	3%	3%
- Annað**	1%	2%
Svæði		
- Norður Ameríka	30%	28%
- Evrópa	50%	51%
- Suður Ameríka	10%	12%
- Afríka	11%	10%
HIV-1 RNA í plasma við upphaf rannsókna ($\log_{10}$ eintök/ml)		
- Meðal (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100.000	66%	67%
- > 100.000	34%	33%
CD4+ fjöldi við upphaf rannsókna ($\text{frumur}/\text{mm}^3$)		
- Meðal (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 undirtegund		
- B	71%	75%
- ekki-B	29%	24%

* Meðtaldir eru 2 sjúklingar sem voru slembivaldir en fengu aldrei blindað lyf.

**Felur í sér ameríska indíána/innfædda Alaskabúa og sjúklinga frá Hawaii/Kyrrahafseyjum.

Tafla 2 sýnir niðurstöður eftir viku 48 í VERxVE rannsókninni (1100.1486). Þessar niðurstöður taka til allra sjúklinga sem var slembiraðað eftir 14 daga aðlögunartímann með Viramune með hraða losun og fengu a.m.k.einn skammt af blinduðu lyfi.

Tafla 2: Niðurstöður í 48. viku í rannsókn 1100.1486*

	Viramune með hraða losun n = 506	Viramune forðalyf n = 505
Svörun við veirumeðferð (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml)	75,9%	81,0%
Veirumeðferð brást	5,9%	3,2%
- Engin bæling í 48 vikur	2,6%	1,0%
- Versnun	3,4%	2,2%
Notkun lyfs hætt fyrir viku 48	18,2%	15,8%
- Dauði	0,6%	0,2%
- Aukaverkanir	8,3%	6,3%
- Annað**	9,3%	9,4%

* Felur í sér sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af blinduðu lyfi eftir slembival. Sjúklingar sem hættu á meðferð á aðlögunartímabilinu eru ekki taldir með.

** Felur í sér sjúklinga sem ekki er vitað hvað varð um, sem afturkölluðu samþykki sitt, sem voru með ófullnægjandi meðferðarheldni, sem urðu þungaðir og aðra.

Við viku 48 var meðalbreyting frá upphafi á CD4+ frumufjölda 184 eintök/mm³ hjá hópnum sem fékk Viramune með hraða losun og 197 eintök/mm³ hjá hópnum sem fékk Viramune forðalyf.

Tafla 3 sýnir niðurstöður við 48.viku í rannsókn 1100.1486 (eftir slembiröðun) samkvæmt veirufjölda við upphaf.

Tafla 3: Niðurstöður í 48.viku í rannsókn 1100.1486 miðað við veirufjölda við upphaf rannsókna*

	Fjöldi með svörun /heildarfjöldi (%)		Munur í% (95% CI)
	Viramune með hraða losun	Viramune forðalyf	
Veirufjöldi HIV-1 við upphaf rannsókna (eintök/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)
Samtals	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Felur í sér sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af blinduðu lyfi eftir slembival. Sjúklingar sem hættu á meðferð á aðlögunartímabilinu eru ekki taldir með.

** Byggt á Cochran tölfræði með samfelldnileiðréttingu við útreikninga á ferviki

Heildarhlutfall þeirra sem svöruðu meðferð í rannsókn 1100.1486 (þ.m.t. aðlögunartími), óháð lyfjaformi er 793/1.068 = 74,3%. Nefnarinn 1.068 nær yfir 55 sjúklinga sem hættu meðferð á aðlögunarímanum og tvo sjúklinga sem var slembiræðað en fengu aldrei meðferð samkvæmt slembiröðun. Teljarinn 793 er fjöldi sjúklinga sem svöruðu meðferð við 48.viku (384 úr hópnum sem fékk lyfjaform með hraða losun og 409 úr hópnum sem fékk forðalyf).

Blóðfitur, breyting frá upphafsgildi

Breytingar á blóðfitum hjá fastandi sjúklingum eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Samantekt á blóðfitugildum við upphaf rannsóknar í 48. viku – rannsókn 1100.1486

	Viramune með hraða losun			Viramune forðalyf		
	Upphafsgildi i (meðaltal) n = 503	Vika 48 (meðaltal) n = 407	Breyting í prósentum* n = 406	Upphafsgil di (meðaltal) n = 505	Vika 48 (meðaltal) n = 419	Breyting í prósentum* 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
Heildar kólesteról (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Heildar kólesteról/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Þriglyseríð (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Breyting í prósentum er miðgildi breytinga frá upphafsgildi hjá sama sjúklingi fyrir sjúklinga með gildi bæði fyrir grunnlínu og viku 48 en ekki einfaldur mismunur á meðaltali upphafsgilda og meðaltali gilda við viku 48.

Sjúklingar sem skipta frá Viramune lyfjaformi með hraða losun í Viramune forðalyf

TRANxITION rannsóknin (rannsókn 1100.1526) er 3.stigs rannsókn sem lagði mat á öryggi og og veiruhamlandi virkni hjá sjúklingum sem skiptu frá Viramune lyfjaformi með hraða losun í Viramune forðalyf. Í þessari opnu rannsókn var 443 sjúklingum sem þegar voru á veiruhamlandi meðferð sem fól í sér 200 mg Viramune lyfjaform með hraða losun tvisvar á sólarhring með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, slembiraðað í hlutfallinu 2:1 á 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring eða Viramune lyfjaform með hraða losun tvisvar á sólarhring. Um það bil helmingur sjúklinganna fékk tenofovir + emtricitabin sem grunnmeðferð en hinir sjúklingarnir fengu abacavir súlfat + lamivudin eða zidovudin + lamivudin. Um það bil helmingur sjúklinganna hafði notað Viramune lyfjaform með hraða losun í a.m.k. 3 ár áður en þeir byrjuðu í rannsókn 1100.1526.

Á 24.viku eftir slembiröðun í TRANxITION rannsókninni voru 92% sjúklinga sem fengu 200 mg Viramune lyfjaform með hraða losun tvisvar á sólarhring ennþá með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml og 93,6% sjúklinga sem fengu 400 mg Viramune forðalyf einu sinni á sólarhring.

Börn

Við greiningu eftir 48 vikur á upplýsingum úr suður-afrísku rannsókninni, BI 1100.1368, staðfestu niðurstöður að 4/7 mg/kg og 150 mg/m² skammtar af nevirapíni þoldust vel og höfðu verkun í meðferð á sjúkum börnum sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf. Í ljós kom að eftir 48 vikur var prósentu CD4+ frumna greinilega hagstæðari hjá báðum skammtahópunum. Einnig höfðu báðar skammtaaðferðirnar áhrif til lækkunar veirufjölda (viral load). Í hvorugum hópi þessarar 48 vikna rannsóknar komu fram óvæntar niðurstöður um öryggi.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Lyfjahvörf nevirapíns hafa verið rannsökuð í stakskammtarannsókn (rannsókn 1100.1485) með Viramune forðalyfi hjá 17 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Afstætt aðgengi nevirapíns í skammtinum 400 mg Viramune forðatafla miðað við tvær venjulegar 200 mg Viramune töflur var u.þ.b. 75%. Meðal hámarksplasmabéttni nevirapíns var 2.060 ng/ml mælt að meðaltali 24,5 klst eftir gjöf 400 mg Viramune forðataflna.

Lyfjahvörf Viramune forðataflna hafa einnig verið rannökuð í lyfjahvarfarannsókn með endurtekna skammta (rannsókn 1100.1489) hjá 24 HIV-1 sýktum sjúklingum sem skiptu úr langtíma meðferð með Viramune lyfjaformi með hraða losun í Viramune forðalyf. Nevirapín AUC_{0-24,ss} og C_{min,ss} mælt eftir 19 daga gjöf 400 mg Viramune forðataflna einu sinni á sólarhring á fastandi maga var 80% og 90%, í

sömu röð, af $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{min,ss}$ sem mældust þegar sjúklingar fengu venjulegar 200 mg Viramune töflur tvisvar á sólarhring. Margfeldismeðaltal $C_{min,ss}$ nevírapíns var 2.770 ng/ml.

Þegar Viramune forðalyf var gefið ásamt fituríkri fæðu var nevírapín $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{min,ss}$ u.þ.b. 94% og 98%, í sömu röð, af $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{min,ss}$ sem mældust þegar sjúklingar fengu venjulegar Viramune töflur. Munurinn sem sást á lyfjahvörfum nevírapíns eftir því hvort Viramune forðatöflur voru teknar á fastandi maga eða eftir neyslu fæðu er ekki talinn klínískt mikilvægur. Viramune forðatöflur má taka með eða án fæðu.

Einstaka sjúklingar hafa tilkynnt um leifar í saur sem líkjast heilum töflum. Samkvæmt tiltækum gögnum, hefur ekki verið sýnt fram á að þetta hafi áhrif á meðferðarsvörum.

Dreifing: Nevírapín er fitusækið og er ójónað við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH). Eftir gjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál (V_{dss}) nevírapíns $1,21 \pm 0,09$ l/kg sem bendir til þess að nevírapín hafi mikla dreifingu í mönnum. Nevírapín fer greiðlega yfir fylgju og finnst í brjóstamjólk. Nevírapín er um 60% bundið plasmapróteinum við plasmabéttni milli 1 - 10 µg/ml. Béttni nevírapíns í heila- og mænuvökva manna ($n = 6$) var 45% ($\pm 5\%$) af béttni í plasma. Þetta hlutfall er um það bil jafnstórt og það brot sem ekki er bundið plasmapróteinum.

Umbrot og brotthvarf: *In vivo* rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna hafa sýnt að nevírapín er mikið umbrotið fyrir tilstilli cytókróm P450 (með oxun) umbrotsferlisins í nokkur hýdroxýleruð umbrotsefni. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum manna benda til að umbrot nevírapíns með oxun verði aðallega fyrir milligöngu P450 ísóensíma af CYP3A fjölskyldunni, enda þótt önnur ísóensím geta gegnt minni hlutverkum. Í rannsókn á massajafnvægi/útskilnaði hjá átta heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum sem fengu 200 mg af nevírapíni tvisvar á sólarhring til að ná jafnvægi og síðan stakan 50 mg skammt af ^{14}C -nevírapíni endurheimtist um $91,4 \pm 10,5\%$ af geislamerktum skammti í þvagi ($81,3 \pm 11,1\%$) sem lýsir aðalútskilnaðarleiðinni borið saman við hægðir ($10,1 \pm 1,5\%$). Meira en 80% af geislavirkninni í þvagi var vegna glúkúróníðsamtenginga hýdroxýleraðra umbrotsefna. Þess vegna er umbrot fyrir tilstilli cytókróm P450, glúkúróníðsamtengingar og nýrnaútskilnaður glúkúróníðtengdra umbrotsefna lýsandi fyrir aðalumbrotsferil og brotthvarf nevírapíns hjá mönnum. Aðeins lítið brot ($< 5\%$) af geislavirkni í þvagi (stendur fyrir $< 3\%$ af heildarskammti) var vegna lyfsins sjálfs. Þess vegna er nýrnaútskilnaður aðeins lítill þáttur í útskilnaði á lyfinu sjálfu. Sýnt hefur verið fram á að nevírapín hvetur lifrarensím cytókróm P450 umbrotsferilsins. Lyfjahvörf fyrir sjálfhvatningu (autoinduction) einkennist af um 1,5 til 2-faldri aukningu á úthreinsun nevírapíns eftir inntöku þegar meðferð er haldið áfram úr stökum skammti í tveggja til fjögurra vikna meðferð með skömmtum 200 - 400 mg/sólarhring. Sjálfhvatning leiðir einnig til samsvarandi styttingar á lokahelmingunartíma nevírapíns í plasma úr um 45 klst. (stakur skammtur) í um 25 - 30 klst. eftir endurtekna skammta með 200 - 400 mg/sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi: Lyfjahvörf nevírapíns lyfjaformi með hraða losun eftir stakan skammt hafa verið borin saman hjá 23 sjúklingum með annaðhvort væga ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/mín), í meðallagi ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/mín) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín), eða lokastig nýrnasjúkdóms (ESRD) sem krefst himnuskilunar og 8 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} > 80$ ml/mín). Skert nýrnastarfsemi (væg, í meðallagi og alvarleg) leiddi ekki til marktækrar breytingar á lyfjahvörfum nevírapíns. Hins vegar lækkaði AUC nevírapíns um 43,5% við útsetningu á einni viku hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm (ESRD) sem voru í himnuskilun. Einnig var uppsöfnun á hýdroxý-umbrotsefnum nevírapíns í plasma. Þessar niðurstöður benda til þess að 200 mg skammtur af nevírapíni lyfjaformi með hraða losun til viðbótar við nevírapínmeðferðina hjá fullorðnum eftir hverja himnuskilun gæti hjálpað til að vega upp á móti áhrifum himnuskilunarinnar á nevírapín úthreinsun. Að öðru leyti þarf ekki að breyta nevírapín skömmtum hjá sjúklingum með $CL_{Cr} \geq 20$ ml/mín. Mælt er með því að sjúklingar á barnsaldri með skerta nýrnastarfsemi sem gangast undir himnuskilun fái á eftir hverri himnuskilun viðbótarskammt af Viramune mixtúru, dreifu eða venjulegum töflum sem svarar til 50% af ráðlögðum sólarhringsskammti af Viramune mixtúru, dreifu eða venjulegum töflum, sem myndi hjálpa til við að bæta upp áhrif himnuskilunar á úthreinsun nevírapíns. Viramune forðatöflur hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og á því að nota Viramune lyfjaform með hraða losun.

Skert lifrarstarfsemi: Í rannsókn sem gerð var við jafnvægi voru bornir saman 46 sjúklingar með

væga (n = 17; Ishak stig 1-2),
í meðallagi slæma (n = 20; Ishak stig 3-4),
eða alvarlega (n = 9; Ishak stig 5-6, 8 sjúklingar voru með Child-Pugh A, fyrir einn sjúkling var Child-Pugh stig ekki viðeigandi)
bandvefsaukningu í lifur sem mælieiningu fyrir skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingarnir sem voru rannsakaðir voru í andretróveirumeðferð sem innihélt venjulegar Viramune 200 mg töflur tvisvar sinnum á sólarhring í minnst 6 vikur áður en lyfjahvörf voru mæld, miðgildi meðferðarlengdar var 3,4 ár. Í rannsókninni varð hvorki breyting á niðurstöðum lyfjahvarfa við endurtekna skammta af nevírapíni né hinum fimm oxuðu umbrotsefnum.

Hins vegar var lágbéttni hærri en 9.000 ng/ml (tvöfalt eðlilegt meðaltal lágbéttni) hjá um 15% þessara sjúklinga með bandvefsaukningu í lifur. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með tilliti til vísbendinga um eiturvefkanir vegna lyfja.

Í stakskammta lyfjahvarfarannsókn með venjulegum 200 mg Viramune töflum hjá HIV-neikvæðum sjúklingum með vægt til í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4) kom í ljós marktæk stækkun á AUC fyrir nevírapín hjá einum sjúklingi með Child-Pugh B og kviðarholsvökva (ascites) sem bendir til þess að hjá sjúklingum með versnandi lifrarstarfsemi og kviðarholsvökva getur verið hætt á uppsöfnun nevírapíns í blóðrásinni. Þar sem nevírapín örvar eigin umbrot þegar það er gefið í endurteknum skömmtum, getur verið að þessi rannsókn á stökum skammti endurspegli ekki áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf við endurtekna skammta (sjá kafla 4.4). Viramune forðatöflur hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og á því að nota Viramune lyfjaform með hraða losun.

Kyn

Í fjölþjóða 2NN rannsókninni á Viramune lyfjaformi með hraða losun var gerð undirrannsókn á lyfjahvörfum hjá 1.077 sjúklingum í þýðinu, þar af voru 391 kona. Úthreinsun nevírapíns var 13,8% minni hjá konunum en körlunum. Þessi munur er ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Ekki hægt að skýra kynjabundin mismun út frá líkamsstærð þar sem hvorki líkamspungi né líkamspýngdarstuðull (BMI) hafði áhrif á úthreinsun nevírapíns.

Áhrif kyns á lyfjahvörf Viramune forðataflna hafa verið rannsökuð í rannsókn 1100.1486. Kvenkyns sjúklingar virðast hafa tilhneigingu til að hafa hærri (u.þ.b.20-30%) lágbéttni í bæði hópnum sem fékk meðferð með Viramune lyfjaform með hraða losun og hópnum sem fékk meðferð með Viramune forðalyfi.

Aldraðir

Lyfjahvörf nevírapíns hjá HIV-1 sýktum fullorðnum virðast ekki breytast með hækkandi aldri (á bilinu 18-68 ára). Nevírapín hefur ekki verið sérstaklega kannað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (n = 80/hóp) í rannsókn 1100.1486 sást u.þ.b. 30% hærri lágstyrkur en hjá sjúklingum af hvítum kynstofni (250-325 sjúklingar/hóp) bæði í hópnum sem fékk Viramune lyfjaform með hraða losun og hópnum sem fékk Viramune forðalyf í 48 vikna meðferð með 400 mg/sólarhring.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf nevírapíns eru fengnar úr tveimur frumheimildum: 48 vikna klínískri rannsókn á börnum í Suður Afríku (BI 1100.1368) þar sem þátttakendur voru 123 HIV-1 jákvæð börn á aldrinum 3 mánaða til 16 ára sem ekki höfðu fengið andretróveirulyf; og greiningu á safni upplýsinga úr fimm rannsóknaráætlunum fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, sem náðu til 495 sjúklinga á aldrinum 14 daga til 19 ára.

Lyfjahvarfaupplýsingar frá 33 sjúklingum (á aldrinum 0,77 - 13,7 ára) í öfluga sýnatökuhópnum sýndu að brotthvarf nevírapíns eykst með hækkunum aldri og á þann hátt í samræmi við aukið líkamsyfirborð. Við gjöf 150 mg/m² af nevírapíni tvisvar sinnum á sólarhring (eftir tveggja vikna aðlögunartíma með 150 mg/m² einu sinni á sólarhring) var rúmfræðilegt meðaltal (geometric mean) og

meðaltal lágbéttni nevírapíns á milli 4-6 µg/ml (eins og takmarkið er miðað við upplýsingar frá fullorðnum). Auk þess var lágbéttni nevírapíns sambærileg fyrir þessar tvær aðferðir.

Greining á safni upplýsinga úr rannsóknaráætlunum 245, 356, 366, 377 og 403 fyrir börn með alnæmi, „Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)“, gerði ráð fyrir mati á sjúkum börnum yngri en 3 mánaða (n = 17) sem tóku þátt í þessum PACTG rannsóknum. Plasmabéttni nevírapíns sem mældist var innan þeirra marka sem mældist hjá fullorðnum og börnum á öðrum aldri, en hún var breytilegri milli sjúklinga, einkum á öðrum aldursmánuði.

Lyfjahlvörf Viramune forðalyfs voru metin í rannsókn 1100.1518. Áttatíu og fimm sjúklingar (3 til < 18 ára) fengu skammta aðlagða að þyngd eða líkamsyfirborði af Viramune lyfjaformi með hraða losun í 18 vikur að minnsta kosti og skiptu síðan yfir á Viramune forðalyf (2 × 100 mg, 3 × 100 mg eða 1 × 400 mg einu sinni á sólarhring) í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum í 10 daga. Hlutföll margfeldismeðaltals Viramune forðalyfs á móti Viramune lyfjaformi með hraðalosun sem komu fram voru ~90% fyrir $C_{min,ss}$ og AUC_{ss} með 90% öryggisbilum 80%-125%, hlutfall $C_{max,ss}$ var lægra og í samræmi við forðalyfjaform einu sinni á sólarhring. Margfeldismeðaltal lágstyrks fyrir skammta Viramune forðataflna í plasma við jafnvægi var 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml og 5.350 ng/ml í aldurshópnum 3 til <6 ára, 6 til <12 ára og 12 til <18 ára, í sömu röð. Í heildina var útsetning hjá börnum sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu Viramune forðalyf í rannsókn 1100.1486.

Í stakskammta aðgengisrannsókn með samhlíða hópum (rannsóknir 1100.1517 og 1100.1531) sáust dæmigerð einkenni um lengdan losunartíma, sem eru lengdur tími frásogs og lægri hámarksstyrkur, við notkun Viramune 50 og 100 mg forðataflna sem var sambærilegt við niðurstöður þegar 400 mg forðatafla var borin saman við Viramune 200 mg töflu með hraða losun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni. Í krabbameinsrannsóknum olli nevírapín lifraræxlum í rottum og músum. Telja má líklegast að niðurstöðurnar tengist því hversu öflugur hvati nevírapín er á lifrarendím en ekki vegna eiturverkana þess á erfðæfni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósi (sem einhýdrat)
Hýprómellósi
Gult járnóxið
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Ef um glas er að ræða skal nota lyfið innan 2 mánaða frá opnun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Viðhaldspakkningar:

Pólývínýlklóríð (PVC)/álþynnur þar sem hægt er að þrýsta töflunum út.

Öskjur sem innihalda 30 forðatöflur eða 90 forðatöflur.

eða

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) plastglas, með plastloki og innsiglisþynnu.

Glasíð inniheldur 30 forðatöflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/007 (30 töflur, glas)

EU/1/97/055/008 (30 töflur, þynna)

EU/1/97/055/009 (90 töflur, þynna)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. febrúar 1998

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Viramune 200 mg töflur

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml mixtúra, dreifa og Viramune 400 mg forðatöflur

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKIMÍÐI Á ÖSKJU FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Viramune 200 mg töflur
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af nevírapíni (vatnsfrítt)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur
120 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Viramune 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á ÖSKJU FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Viramune 200 mg töflur
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af nevírapíni (vatnsfrítt)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Byrjunarpakkning sem inniheldur 14 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Viramune 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Viramune 200 mg töflur
nevírapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á ÖSKJU FYRIR FLÖSKU****1. HEITI LYFS**

Viramune 50 mg/5 ml mixtúra, dreifa
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 10 mg af nevírapíni (sem hemihýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur sykur, sorbitól, metýl parahýdroxýbensóat, própýl parahýdroxýbensóat (sjá
fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml mixtúra, dreifa

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Hristið varlega fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 6 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Viramune 50 mg/5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á FLÖSKU

1. HEITI LYFS

Viramune 50 mg/5 ml mixtúra, dreifa
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 10 mg af nevírapíni (sem hemihýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur sykur, sorbitól, metýl parahýdroxýbensóat, própýl parahýdroxýbensóat (sjá
fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml mixtúra, dreifa

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Hristið varlega fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 6 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á ÖSKJU FYRIR GLAS****1. HEITI LYFS**

Viramune 400 mg forðatöflur
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 400 mg af nevírapíni (vatnsfrítt)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku einu sinni á sólarhring
Gleypið í heilu lagi, má ekki tyggja, skipta eða mylja

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 2 mánaða frá fyrstu opnun

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Viramune 400 mg forðatöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Viramune 400 mg forðatöflur
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 400 mg af nevírapíni (vatnsfrítt)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku einu sinni á sólarhring
Gleypið í heilu lagi, má ekki tyggja, skipta eða mylja

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 2 mánaða frá fyrstu opnun

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á ÖSKJU FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Viramune 400 mg forðatöflur
nevírapín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 400 mg af nevírapíni (vatnsfrítt)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku einu sinni á sólarhring
Gleypið í heilu lagi, má ekki tyggja, skipta eða mylja

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/055/008 [30 forðatöflur]
EU/1/97/055/009 [90 forðatöflur]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Viramune 400 mg forðatöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Viramune 400 mg forðatöflur
nevírapín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Viramune 200 mg töflur nevírapín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Viramune
3. Hvernig nota á Viramune
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viramune
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað

Viramune tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru andretróveirulyf, sem notuð eru í meðferð við sýkingu af völdum alnæmisveirunnar (HIV-1).

Virka efnið í lyfinu heitir nevírapín. Nevírapín tilheyrir flokki lyfja gegn HIV sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð. Bakriti er ensím sem HIV-veiran þarf til að geta fjölgað sér. Nevírapín kemur í veg fyrir að bakritinn geti virkað. Með því að koma í veg fyrir að bakritinn virki hjálpar Viramune við að halda HIV-1 sýkingu í skefjum.

Viramune er ætlað til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri. Viramune verður að nota samtímis öðrum andretróveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja um hvaða lyf henta þér best.

Vinsamlega athugið að hafi Viramune verið ávísað handa barninu þínu eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið þitt (vinsamlega lesið „barnið þitt“ í stað „þú“ í þessu tilviki).

2. Áður en byrjað er að nota Viramune

Ekki má nota Viramune

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nevírapíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur áður notað Viramune og þurft að stöðva meðferð vegna eftirtalinna einkenna:
 - alvarlegra húðútbrot
 - húðútbrot með öðrum einkennum til dæmis:
 - hita
 - blöðrumyndun
 - munnsára
 - þrota í auga
 - bólgu í andliti
 - almennrar bólgu
 - andþýngsla
 - vöðva- eða liðverkja

- almenningar vanlíðan
- kviðverkja
- ofnæmisviðbragða
- bólgu í lifur
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur þurft að hætta Viramune meðferð áður vegna breytinga á lifrarstarfsemi
- ef þú ert að nota lyf sem inniheldur náttúruæfnið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* (St. John's Wort)). Þetta lyf getur komið í veg fyrir að Viramune virki á réttan hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Viramune er notað.

Fyrstu 18 vikur Viramune meðferðar er mjög mikilvægt að þú og læknirinn fylgist með einkennum um lifrar- eða húðbreytingar. Þær geta orðið alvarlegar og jafnvel lífshættulegar. Mesta hættan á slíkum aukaverkunum er fyrstu 6 vikur meðferðar.

Ef þú færð mikil útbrot eða ofnæmi (ofnæmisviðbrögð sem geta litið út eins og útbrot) ásamt öðrum einkennum, svo sem

- hita,
- blöðrumyndun,
- sári í munni,
- þrota í augum,
- bólgu í andliti,
- almennri bólgu,
- andnauð,
- verkjum í vöðvum og liðum,
- almennri vanlíðan,
- eða kviðverkjum

SKALTU HÆTTA AÐ NOTA VIRAMUNE OG ÞÚ VERÐUR AÐ HAFA SAMBAND VIÐ lækninn SAMSTUNDIS þar sem þessi viðbrögð geta hugsanlega verið lífshættuleg eða leitt til dauða.

Ef einungis koma fram væg útbrot án annarra viðbragða skaltu samstundis segja læknum frá því og hann mun ráðleggja þér hvort þú eigir að hætta að taka Viramune.

Ef fram koma einkenni sem benda til lifrarskaða, svo sem

- minnkuð matarlyst,
- vanlíðan (ógleði),
- uppköst,
- gul húð (gula),
- kviðverkir

skaltu hætta að taka Viramune og hafa samband við lækninn samstundis.

Ef fram koma alvarleg áhrif á lifur, húð eða ofnæmisviðbrögð meðan á notkun Viramune stendur, **MÁ ALDREI TAKA VIRAMUNE** töflur aftur án þess að hafa samband við lækninn. Taktu Viramune alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um, það er sérstaklega mikilvægt fyrstu 14 daga meðferðarinnar (sjá frekari upplýsingar í kafla „Hvernig nota á Viramune“).

Eftirtaldir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá lifrarvandamál:

- konur
- smitaðir með lifrabólgu B eða C
- óeðlileg lifrargildi á prófum
- sjúklingar sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir með hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)
- sjúklingar sem áður hafa verið meðhöndlaðir með greinanlegan HIV-1 veirufjölda í plasma og hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu (AIDS defining illness) geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Breyting á líkamsfitu getur átt sér stað hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum. Hafðu samband við lækinn ef þú tekur eftir breytingum á líkamsfitu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur getur dáð vegna skorts á blóðflæði til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug veiklun á ónæmiskerfinu og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Ef þú tekur nevírapín og zídóvúdín samhliða skaltu láta lækinn vita því hann gæti þurft að fylgjast með hvítu blóðkornunum hjá þér.

Ekki taka Viramune þó þú hafir orðið útsett(ur) fyrir HIV nema lækinn hafi staðfest HIV-smit og gefið fyrirmæli um inntöku þess.

Ekki skal nota prednisón til að meðhöndla útbrot sem tengjast Viramune.

Ef þú tekur getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. „pilluna“) eða aðrar hormónagetnaðarvarnir meðan á meðferð með Viramune stendur skaltu einnig nota getnaðarvarnir án hormóna (t.d. smokka) til að koma í veg fyrir þungun og frekari HIV smit.

Ef þú ert á hormónameðferð eftir tíðahvörf skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf.

Ef þú ert að taka eða er ávísað rifampicíni til meðhöndlunar á berklum skaltu segja læknum frá því áður en þú tekur þetta lyf með Viramune.

Börn og unglingar

Viramune töflur má nota fyrir:

- börn 16 ára og eldri
- börn yngri en 16 ára sem
 - vega 50 kg eða meira
 - eða eru með stærra líkamsyfirborð en 1,25 m²

Fyrir minni börn er mixtúra fánleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Viramune

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Áður en byrjað er að taka Viramune á að upplýsa lækinn um öll lyf sem eru notuð. Lækinn getur þurft að kanna hvort hin lyfin virki enn og lagfæra skammta. Lestu vandlega fylgiseðil með öllum öðrum lyfjum við HIV sem þú tekur samtímis Viramune.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú ert að taka eða hefur nýlega tekið:

- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* (St. John's Wort), lyf gegn þunglyndi)
- rifampicín (berklalyf)
- rifabútín (berklalyf)
- címetídín (lyf við magasýrum)
- makrólíða t.d. klarítrómýcín (sýklalyf)
- flúkónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ketókónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ítrakónazól (lyf við sveppasýkingum)
- metadón (lyf notað við meðferð hjá ópíóíða fíklum)
- warfarín (segavarnarlyf)
- hormónagetnaðarvarnir (t.d. getnaðarvarnarpillan)
- indínavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- atasanavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- lopínavír/ritónavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- fosamprenavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- efavírenz (annað lyf við HIV sýkingu)
- etravírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- rilpivírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- zídóvúdín (annað lyf við HIV sýkingu)
- elvitegravír/kóbísistat (annað lyf við HIV sýkingu)

Læknirinn mun kanna vel áhrif Viramune og þessara lyfja ef þú tekur þau samtímis.

Fyrir þá sem eru í nýrnablóðskilun getur læknirinn íhugað skammtaaðlögun Viramune. Þetta er vegna þess að Viramune getur skolast út úr blóði þínu að hluta til við blóðskilun.

Notkun Viramune með mat eða drykk

Viramune má taka með mat og drykk.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf ***átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.***

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu þegar þú tekur Viramune. Gæta skal varúðar við akstur eða notkun tækja eða véla. Finnir þú fyrir þreytu skaltu forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Viramune inniheldur laktósa og natríum

Viramune töflur innihalda laktósa (mjólkursykur).

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Viramune töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

3. Hvernig nota á Viramune

Þú mátt ekki nota Viramune eitt og sér. Þú verður að nota það með a.m.k. tveimur öðrum andretroveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja þér um hvaða lyf henta best.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur:

Venjulegur skammtur er ein 200 mg tafla á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Eftir 14 daga er venjulegur skammtur ein 200 mg tafla tvisvar sinnum á sólarhring.

Það er mjög mikilvægt að þú takir aðeins eina Viramune töflu á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Ef þú færð útbrot á þessum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú eykur skammtinn.

Þessi 14 daga aðlögunartími hefur reynst minnka hættuna á húðútbrotum.

Vegna þess að Viramune á alltaf að nota með öðrum HIV andretrovírylfjum skaltu fylgja leiðbeiningunum varðandi hin lyfin vandlega. Þær er að finna í fylgiseðlum þeirra lyfja.

Viramune er einnig fáanlegt á fljótandi formi, sem mixtúra. Þetta er sérlega hentugt ef:

- þú átt erfitt með að kyngja töflum
- eða ef þú ert barn sem vegur minna en 50 kg
- eða ef þú ert barn með minna líkamsyfirborð en 1,25 m² (lækinn mun finna út líkamsyfirborð þitt).

Haldið áfram að taka Viramune eins lengi og lækinn gefur fyrirmæli um það.

Eins og útskýrt er í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér framar mun lækinn fylgjast með þér með því að framkvæma lifrarpróf eða fylgjast með aukaverkunum, svo sem útbrotum. Í samræmi við niðurstöður þess getur hann ákveðið að gera hlé eða stöðva Viramune meðferðina. Hann gæti síðan ákveðið að hefja meðferð á ný með lægri skammta.

Viramune töflur eru einungis til inntöku. Ekki má tyggja töfluna. Viramune má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki má taka inn meira af Viramune en lækinn fyrirskipar og lýst er í þessum fylgiseðli. Eins og stendur eru litlar upplýsingar fyrirbyggjandi um áhrif ofskömmunar vegna Viramune. Hafðu samband við lækinn ef þú hefur tekið of mikið af Viramune.

Ef gleymist að taka Viramune

Reynið að gleyma ekki skammti. Þegar þú tekur eftir því innan 8 tíma frá því taka átti skammtinn, skaltu taka gleymda skammtinn eins fljótt og auðið er. Ef liðnir eru meira en 8 tímar síðan taka átti skammtinn skaltu aðeins taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Viramune

Að taka alla skammta á viðeigandi tímum:

- eykur verulega árangur samsettu andretrovírylfja meðferðarinnar
- minnkar líkurnar á að HIV veiran myndi ónæmi gegn andretrovírylfjunum.

Því er nauðsynlegt að þú haldir áfram að taka Viramune á réttan hátt, eins og lýst er hér framar, nema ef lækinn gefur fyrirmæli um að hætta meðferð.

Ef hætt er að taka Viramune í meira en 7 daga mun lækinn gefa fyrirmæli um að byrjað sé aftur á 14 daga aðlögunartímabilinu (eins og lýst er hér að framan) áður en byrjað er aftur að taka lyfið í skömmum tvisvar sinnum á sólarhring.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og greint er frá í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér frammar eru mikilvægustu aukaverkanir Viramune alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar og alvarlegir lifrarskaðar. Þessi atvik koma aðallega fram á fyrstu 18 vikum meðferðar með Viramune. Það er því mikilvægt tímabil sem krefst náins eftirlits hjá læknum.

Ef einhver útbrot koma fram á að segja læknum strax frá því.

Þegar útbrot koma fram eru þau venjulega væg eða í meðallagi slæm. Hins vegar geta útbrot, sem koma fram hjá sumum sjúklingum og lýsa sér sem blöðrumyndun, verið alvarleg eða lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju) og hafa leitt til dauða. Flest tilvik, bæði alvarlegra útbrot og vægra/til í meðallagi slæmra útbrot, koma fram á fyrstu sex vikum meðferðar.

Ef útbrotin koma ásamt vanlíðan á að hætta meðferð og fara til læknisins eins fljótt og auðið er.

Ofnæmi getur komið fram. Það getur lýst sér sem bráðafnæmi (alvarleg tegund ofnæmisviðbragða) með einkennum eins og:

- útbrotum
- bjúg í andliti
- öndunarerfiðleikum (berkjuþrengingu)
- ofnæmislosti

Ofnæmiseinkenni geta einnig komið fram sem útbrot ásamt öðrum einkennum, svo sem:

- hita
- blöðrumyndun í húð
- sárum í munni
- þrota í augum
- bólgu í andliti
- almennri bólgu
- mæði
- verkjum í vöðvum og liðum
- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- almennri vanlíðan
- alvarlegum lifrar- eða nýrnavandamálum (lifrar eða nýrnabilun).

Segðu læknum strax frá því ef vart verður við útbrot og einhver önnur einkenni vegna ofnæmis. Slík atvik geta verið lífshættuleg.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegri lifrarstarfsemi við notkun Viramune. Þar með eru talin tilvik um lifrabólgu, sem getur verið bráð og kröftug (svæsin lifrabólga) og lifrabilun sem hafa leitt til dauða.

Segðu læknum frá því ef eftirfarandi einkenni sem benda til lifrarskaða koma fram:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- gul húð (gula)
- kviðverkir.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengið hafa Viramune:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- ofnæmi
- höfuðverkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- niðurgangur
- lifrabólga
- þreyta
- hiti
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem einkennast af útbrotum, bólgu í andliti, öndunarerfiðleikum (berkjukrampa) eða ofnæmislosti (bráðafnæmi)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- gul húð (gula)
- alvarleg og lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju)
- ofsakláði
- vökvi undir húð (ofsabjúgur)
- liðverkir
- vöðvaverkir
- minnkun á fosfór í blóði
- hækkaður blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bráð og kröftug bólga í lifur (svæsin lifrabólga)
- lyfjaviðbrögð með altækum einkennum (lyfjaviðbrögð með eosínfíklum og altækum einkennum)

Eftirtalin atvik hafa einnig komið fram þegar Viramune hefur verið notað í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum:

- fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna
- brisbólga
- minnkað eða óeðlilegt húðskyn

Þessi atvik tengjast oft öðrum andretróveirulyfjum og búast má við að þau komi fram þegar Viramune er notað samtímis öðrum lyfjum. Hins vegar er ólíklegt að þessi atvik séu vegna meðferðar með Viramune.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð) getur átt sér stað og það er algengara hjá börnum. Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur verið tengd nevírapín meðferð er einnig algengari hjá börnum. Líkt og með útbrot skaltu láta lækinn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Viramune

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Viramune inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nevírapín. Hver tafla inniheldur 200 mg nevírapín.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - örkristölluð sellulósa,
 - laktósi (sem einhýdrat),
 - póvidón K25,
 - natriumsterkjuglýkólat,
 - kísiltvíoxíðkvoða og
 - magnesíumsterat

Lýsing á útliti Viramune og pakkingastærðir

Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar töflur. Önnur hliðin er merkt með „54 193“ með skoru á milli „54“ og „193“. Hin hliðin er merkt með merki fyrirtækisins. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

Viramune töflur eru fáanlegar í þynnupakkingum með 14, 60 eða 120 töflum í hverri öskju. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Viramune er einnig fáanlegt sem mixtúra.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

eđa

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

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 ehf.

Sími: +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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Viramune 50 mg/5 ml mixtúra, dreifa nevírapín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Viramune
3. Hvernig nota á Viramune
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viramune
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað

Viramune tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru andretróveirulyf, sem notuð eru í meðferð við sýkingu af völdum alnæmisveirunnar (HIV-1).

Virka efnið í lyfinu heitir nevírapín. Nevírapín tilheyrir flokki lyfja gegn HIV sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð. Bakriti er ensím sem HIV-veiran þarf til að geta fjölgað sér. Nevírapín kemur í veg fyrir að bakritinn geti virkað. Með því að koma í veg fyrir að bakritinn virki hjálpar Viramune við að halda HIV-1 sýkingu í skefjum.

Viramune er ætlað til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum á öllum aldri. Viramune verður að nota samtímis öðrum andretróveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja um hvaða lyf henta þér best.

Vinsamlega athugið að hafi Viramune verið ávísað handa barninu þínu eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið þitt (vinsamlega lesið „barnið þitt“ í stað „þú“ í þessu tilviki).

2. Áður en byrjað er að nota Viramune

Ekki má nota Viramune

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nevírapíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur áður notað Viramune og þurft að stöðva meðferð vegna eftirtalinna einkenna:
 - alvarlegra húðútbrot
 - húðútbrot með öðrum einkennum til dæmis:
 - hita
 - blöðrumyndun
 - munnsára
 - þrota í auga
 - bólgu í andliti
 - almennrar bólgu
 - andþýngsla
 - vöðva- eða liðverkja

- almenningar vanlíðan
- kviðverkja
- ofnæmisviðbragða
- bólgu í lifur
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur þurft að hætta Viramune meðferð áður vegna breytinga á lifrarstarfsemi
- ef þú ert að nota lyf sem inniheldur náttúruæfnið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* (St. John's Wort)). Þetta lyf getur komið í veg fyrir að Viramune virki á réttan hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Viramune er notað.

Fyrstu 18 vikur Viramune meðferðar er mjög mikilvægt að þú og læknirinn fylgist með einkennum um lifrar- eða húðbreytingar. Þær geta orðið alvarlegar og jafnvel lífshættulegar. Mesta hættan á slíkum aukaverkunum er fyrstu 6 vikur meðferðar.

Ef þú færð mikil útbrot eða ofnæmi (ofnæmisviðbrögð sem geta litið út eins og útbrot) ásamt öðrum einkennum, svo sem

- hita,
- blöðrumyndun,
- sári í munni,
- þrota í augum,
- bólgu í andliti,
- almennri bólgu,
- andnauð,
- verkjum í vöðvum og liðum,
- almennri vanlíðan,
- eða kviðverkjum

SKALTU HÆTTA AÐ NOTA VIRAMUNE OG ÞÚ VERÐUR AÐ HABA SAMBAND VIÐ læknum SAMSTUNDIS þar sem þessi viðbrögð geta hugsanlega verið lífshættuleg eða leitt til dauða.

Ef einungis koma fram væg útbrot án annarra viðbragða skaltu samstundis segja læknum frá því og hann mun ráðleggja þér hvort þú eigir að hætta að taka Viramune.

Ef fram koma einkenni sem benda til lifrarskaða svo sem

- minnkuð matarlyst,
- vanlíðan (ógleði),
- uppköst,
- gul húð (gula),
- kviðverkir

skaltu hætta að taka Viramune og hafa samband við læknum samstundis.

Ef fram koma alvarleg áhrif á lifur, húð eða ofnæmisviðbrögð meðan á notkun Viramune stendur, MÁ ALDREI TAKA VIRAMUNE töflur aftur án þess að hafa samband við læknum. Taktu Viramune alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Það er sérstaklega mikilvægt fyrstu 14 daga meðferðarinnar (sjá frekari upplýsingar í kafla „Hvernig nota á Viramune“).

Eftirtaldir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá lifrarvandamál:

- konur
- smitaðir með lifrabólgu B eða C
- óeðlileg lifrargildi á prófum
- sjúklingar sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir með hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)
- sjúklingar sem áður hafa verið meðhöndlaðir með greinanlegan HIV-1 veirufjölda í plasma og hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu (AIDS defining illness) geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Breyting á líkamsfitu getur átt sér stað hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum. Hafðu samband við lækinn ef þú tekur eftir breytingum á líkamsfitu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur getur dáíð vegna skorts á blóðflæði til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug veiklun á ónæmiskerfinu og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Ef þú ert að taka nevírapín og zídóvúdín samhliða skaltu láta lækinn vita því hann gæti þurft að fylgjast með hvítu blóðkornunum hjá þér.

Ekki taka Viramune þó þú hafir orðið útsett(ur) fyrir HIV nema lækinn hafi staðfest HIV-smit og gefið fyrirmæli um inntöku þess.

Ekki skal nota prednisón til að meðhöndla útbrot sem tengjast Viramune.

Ef þú tekur getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. „pilluna“) eða aðrar hormónagetnaðarvarnir meðan á meðferð með Viramune stendur skaltu einnig nota getnaðarvarnir án hormóna (t.d. smokka) til að koma í veg fyrir þungun og frekari HIV smit.

Ef þú ert á hormónameðferð eftir tíðahvörf skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf.

Ef þú ert að taka eða er ávísað rifampicíni til meðhöndlunar á berklum skaltu segja læknum frá því áður en þú tekur þetta lyf með Viramune.

Börn og unglingar

Viramune mixtúru má nota handa börnum á öllum aldri. Fylgið ávallt nákvæmlega þeim fyrirmælum sem lækni barnsins gefur.

Viramune er einnig fánlegt sem töflur. Viramune töflur má nota fyrir:

- börn 16 ára og eldri
- börn yngri en 16 ára sem
 - vega 50 kg eða meira
 - eða eru með stærra líkamsyfirborð en 1,25 m²

Notkun annarra lyfja samhliða Viramune

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Áður en byrjað er að taka Viramune á að upplýsa lækinn um öll lyf sem eru notuð. Lækinn getur þurft að kanna hvort hin lyfin virki enn og lagfæra skammta. Lestu vandlega fylgiseðil með öllum öðrum lyfjum við HIV sem þú tekur samtímis Viramune.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú ert að taka eða hefur nýlega tekið:

- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, (St. John's Wort), lyf gegn þunglyndi)
- rífampicín (berklalyf)
- rífabútín (berklalyf)
- címetídín (lyf við magasýrum)
- makrólíða (t.d. klarítrómýcín) (sýklalyf)
- flúkónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ketókónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ítrakónazól (lyf við sveppasýkingum)
- metadón (lyf notað við meðferð hjá ópíóíða fíklum)
- warfarín (segavarnarlyf)
- hormónagetnaðarvarnir (t.d. getnaðarvarnarpillan)
- indínavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- atasanavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- lopínavír/ritónavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- fosamprenavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- efavírenz (annað lyf við HIV sýkingu)
- etravírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- rilpivírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- zídóvúdín (annað lyf við HIV sýkingu)
- elvitegravír/kóbisistat (annað lyf við HIV sýkingu)

Læknirinn mun kanna vel áhrif Viramune og þessara lyfja ef þú tekur þau samtímis.

Fyrir þá sem eru í nýrnablóðskilun getur læknirinn íhugað skammtaaðlögun Viramune. Þetta er vegna þess að Viramune getur skolast út úr blóði þínu að hluta til við blóðskilun.

Notkun Viramune með mat eða drykk

Viramune má taka með mat og drykk.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf ***átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.***

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu þegar þú tekur Viramune. Gæta skal varúðar við akstur eða notkun tækja eða véla. Finnir þú fyrir þreytu skaltu forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Viramune inniheldur súkrósa, sorbitól, metýl parahýdroxýbensóat, própýl parahýdroxýbensóat og natríum

Viramune mixtúra inniheldur 150 mg súkrósa í hverjum ml. Þetta skal haft í huga hjá sjúklingum með sykursýki. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn. Getur skemmt tennur.

Viramune mixtúra inniheldur 162 mg af sorbitóli í hverjum ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Viramune mixtúra inniheldur metýl parahýdroxýbensóat og própýl parahýdroxýbensóat. Þessi innihaldsefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum með tímanum.

Viramune mixtúra inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

3. Hvernig nota á Viramune

Þú mátt ekki nota Viramune eitt og sér. Þú verður að nota það með a.m.k. tveimur öðrum andretróveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja þér um hvaða lyf henta best.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er sá sami fyrir alla fullorðna sjúklinga (20 ml).

Ráðlagður skammtur fyrir börn er reiknaður út af læknum. Í útreikningunum er tekið tillit til aldurs og líkamsþunga barnsins eða líkamsyfirborðs barnsins. Gæta skal þess að læknir barnsins segi þér hvaða skammt þú átt að gefa barninu þínu.

Fullorðnir

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna sjúklinga er 20 ml (200 mg) á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Eftir 14 daga er venjulegur skammtur 20 ml (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

Það er mjög mikilvægt að þú takir aðeins 20 ml af Viramune á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Ef þú færð útbrot á þessum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú eykur skammtinn.

Viramune er einnig fáanlegt sem 200 mg töflur fyrir fullorðna (16 ára og eldri).

Börn

Skammturinn fyrir börn er 4 mg/kg líkamsþunga eða 150 mg/m² líkamsyfirborðs einu sinni á sólarhring fyrstu 14 daga meðferðar (aðlögunartími). Síðan mun barnið þitt verða látið taka skammta tvisvar sinnum á sólarhring og læknir barnsins mun ákveða réttan skammt sem byggður verður annað hvort á líkamsþyngd barnsins eða líkamsyfirborði.

Það er mjög mikilvægt að barnið þitt taki Viramune aðeins einu sinni á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Ef barnið fær útbrot á þessum tíma skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú eykur skammtinn.

Viramune er einnig fáanlegt sem 200 mg töflur ætlaðar fyrir eldri börn, sérstaklega unglinga, sem vega meira en 50 kg eða hafa stærra líkamsyfirborð en 1,25 m². Læknir barnsins mun útskýra nákvæmlega hver sé réttur skammtur fyrir barnið. Læknirinn mun reglulega fylgjast með þyngd barnsins eða líkamsyfirborði til að tryggja að réttur skammtur sé gefinn.

Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi.

Viramune mixtúru, dreifu skal hrista varlega fyrir gjöf. Mæla á skammt nákvæmlega með því að nota mælispautu.

Ef um er að ræða fullorðinn einstakling sem ákveður að nota annað mælitæki (t.d. mælistaup eða mæliskeið) þarf að gæta þess að allur skammturinn sé tekinn inn. Þetta er vegna þess að eitthvað magn af Viramune gæti setið eftir í staupinu eða skeiðinni. Til þess að gera það skaltu skola notaða mælitækið vandlega með vatni og drekka síðan vatnið.

Munngjafarsprauta eða skammtastaup fylgja ekki með Viramune mixtúru, dreifu. Ef þú átt ekki sprautu eða staup skaltu leita til lyfjafræðingsins.

Þessi 14 daga aðlögunartími hefur reynst minnka hættuna á húðútbrotum.

Vegna þess að Viramune á alltaf að nota með öðrum HIV andretrovíruslyfjum skaltu fylgja leiðbeiningunum varðandi hin lyfin vandlega. Þær er að finna í fylgiseðlum þeirra lyfja.

Haldið áfram að taka Viramune eins lengi og lækinn gefur fyrirmæli um það.

Eins og útskýrt er í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér framar, mun lækinn fylgjast með þér með því að framkvæma lifrarpróf eða fylgjast með aukaverkunum, svo sem útbrotum. Í samræmi við niðurstöður þess getur hann ákveðið að gera hlé eða stöðva Viramune meðferðina. Hann gæti síðan ákveðið að hefja meðferð þína á ný, með lögri skömmtum.

Viramune mixtúra er dreifa á vökvaformi og er einungis til inntöku. Hristið flöskuna varlega fyrir notkun.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki má taka inn meira af Viramune en lækinn fyrirskipar og lýst er í þessum fylgiseðli. Eins og stendur eru litlar upplýsingar fyrirbyggjandi um áhrif ofskömmtunar vegna Viramune. Hafðu samband við lækinn ef þú hefur tekið of mikið af Viramune.

Ef gleymist að taka Viramune

Reynið að gleyma ekki skammti. Þegar þú tekur eftir því innan 8 tíma frá því taka átti skammtinn, skaltu taka gleymda skammtinn eins fljótt og auðið er. Ef liðnir eru meira en 8 tímar síðan taka átti skammtinn skaltu aðeins taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Viramune

Að taka alla skammta á viðeigandi tímum:

- eykur verulega árangur samsettu andretrovíruslyfja meðferðarinnar
- minnkar líkurnar á að HIV veiran myndi ónæmi gegn andretrovíruslyfjunum.

Því er nauðsynlegt að þú haldir áfram að taka Viramune á réttan hátt, eins og lýst er hér framar, nema ef lækinn gefur fyrirmæli um að hætta meðferð.

Ef þú hættir að taka Viramune í meira en 7 daga mun lækinn þinn eða barnsins gefa fyrirmæli um að byrjað sé aftur á 14 daga aðlögunartímabilinu (eins og lýst er hér að framan) áður en byrjað er aftur að taka lyfið í skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Lækinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og greint er frá í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér framar eru mikilvægustu aukaverkanir Viramune alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar og alvarlegir lifrarskaðar. Þessi atvik koma aðallega fram á fyrstu 18 vikum meðferðar með Viramune. Það er því mikilvægt tímabil sem krefst náins eftirlits hjá læknum.

Ef einhver útbrot koma fram á að segja læknum strax frá því.

Þegar útbrot koma fram eru þau venjulega væg eða í meðallagi slæm. Hins vegar geta útbrot, sem koma fram hjá sumum sjúklingum og lýsa sér sem blöðrumyndun, verið alvarleg eða lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju) og hafa leitt til dauða. Flest tilvik, bæði alvarlegra útbrot og vægra/til í meðallagi slæmra útbrot, koma fram á fyrstu sex vikum meðferðar.

Ef útbrotin koma ásamt vanlíðan á að hætta meðferð og fara til læknisins eins fljótt og auðið er. Fylgjast á sérstaklega vel með öllum útbrotum sem barnið fær. Því jafnvel þó þau líti út fyrir að vera eðlileg (til dæmis útbrot á bleyjusvæði), gætu þau stafað af Viramune. Ef vafatilvik koma upp skaltu leita upplýsinga hjá lækni barnsins.

Ofnæmi getur komið fram. Það getur lýst sér sem bráðafnæmi (alvarleg tegund ofnæmisviðbragða) með einkennum eins og:

- útbrotum
- þjúp í andliti
- öndunarerfiðleikum (berkjuþrengingu)
- ofnæmislosti

Ofnæmiseinkenni geta einnig komið fram sem útbrot ásamt öðrum einkennum, svo sem:

- hita
- blöðrumyndun í húð
- sárum í munni
- þrota í augum
- bólgu í andliti
- almennt bólgu
- mæði
- verkjum í vöðvum og liðum
- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- almennt vanlíðan
- alvarlegum lifrar- eða nýrnavandamálum (lifrar eða nýrnabilun).

Segðu læknum strax frá því ef vart verður við útbrot og einhver önnur einkenni vegna ofnæmis. Slík atvik geta verið lífshættuleg.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegri lifrarstarfsemi við notkun Viramune. Þar með eru talin tilvik um lifrabólgu, sem getur verið bráð og kröftug (svæsin lifrabólga) og lifrabilun sem hafa leitt til dauða.

Segðu læknum frá því ef eftirfarandi einkenni sem benda til lifrarskaða koma fram:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- gul húð (gula)
- kviðverkir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengið hafa Viramune:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- ofnæmi
- höfuðverkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- niðurgangur

- lifrabólga
- þreyta
- hiti
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem einkennast af útbrotum, bólgu í andliti, öndunarerfiðleikum (berkjukrampa) eða ofnæmislosti (bráðafnæmi)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- gul húð (gula)
- alvarleg og lifshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju)
- ofsakláði
- vökvi undir húð (ofsabjúgur)
- liðverkir
- vöðvaverkir
- minnkun á fosfór í blóði
- hækkaður blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bráð og kröftug bólga í lifur (svæsin lifrabólga)
- lyfjaviðbrögð með altækum einkennum (lyfjaviðbrögð með eosínfíklum og altækum einkennum)

Eftirtalin atvik hafa einnig komið fram þegar Viramune hefur verið notað í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum:

- fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna
- brisbólga
- minnkað eða óeðlilegt húðskyn

Þessi atvik tengjast oft öðrum andretróveirulyfjum og búast má við að þau komi fram þegar Viramune er notað samtímis öðrum lyfjum. Hins vegar er ólíklegt að þessi atvik séu vegna meðferðar með Viramune.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð) getur átt sér stað og það er algengara hjá börnum. Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur verið tengd nevírapín meðferð er einnig algengari hjá börnum. Líkt og með útbrot skaltu láta lækinn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Viramune

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Viramune mixtúru á að nota innan 6 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Viramune inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nevírapín. Hverjir 5 ml innihalda 50 mg af virka efnum nevírapín (sem hemihýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - karbómer,
 - metýl parahýdroxýbensóat,
 - própýl parahýdroxýbensóat,
 - sorbitól,
 - súkrósi,
 - pólýsorbit 80,
 - natríumhýdroxíð og
 - vatn.

Lýsing á útliti Viramune og pakkningastærðir

Viramune mixtúra er hvít til beinhvít einsleit dreifa.

Viramune mixtúra er fáanleg í plastflöskum með 240 ml lausn hver flaska.

Viramune er einnig fáanlegt sem 200 mg töflur fyrir eldri börn og fullorðna.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

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 ehf.

Sími: +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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Viramune 400 mg forðatöflur nevírapín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Viramune
3. Hvernig nota á Viramune
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viramune
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Viramune og við hverju það er notað

Viramune tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru andretróveirulyf, sem notuð eru í meðferð við sýkingu af völdum alnæmisveirunnar (HIV-1).

Virka efnið í lyfinu heitir nevírapín. Nevírapín tilheyrir flokki lyfja gegn HIV sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð. Bakriti er ensím sem HIV-veiran þarf til að geta fjölgað sér. Nevírapín kemur í veg fyrir að bakritinn geti virkað. Með því að koma í veg fyrir að bakritinn virki hjálpar Viramune við að halda HIV-1 sýkingu í skefjum.

Viramune er ætlað til meðhöndlunar á HIV-1 sýktum einstaklingum, fullorðnum, unglingum og börnum þriggja ára og eldri sem eru fær um að gleypa töflur. Viramune verður að nota samtímis öðrum andretróveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja um hvaða lyf henta þér best.

Viramune forðatöflur á aðeins að nota eftir tveggja vikna meðferð með annarri gerð af Viramune (venjulegum töflum eða mixtúru, dreifu) nema ef þú ert þegar á meðferð með Viramune og ert að skipta yfir í forðalyfið.

2. Áður en byrjað er að nota Viramune

Ekki má nota Viramune

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nevírapíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur áður notað Viramune og þurft að stöðva meðferð vegna eftirtalinna einkenna:
 - alvarlegra húðútbrot
 - húðútbrot með öðrum einkennum til dæmis:
 - hita
 - blöðrumyndun
 - munnsára
 - þrota í auga
 - bólgu í andliti
 - almennrar bólgu
 - andþýngsla

- vöðva- eða liðverkja
- almennrar vanlíðan
- kviðverkja
- ofnæmisviðbragða
- bólgu í lifur
- ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur þurft að hætta Viramune meðferð áður vegna breytinga á lifrarstarfsemi
- ef þú ert að nota lyf sem inniheldur náttúruæfnið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* (St. John's Wort)). Þetta lyf getur komið í veg fyrir að Viramune virki á réttan hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Viramune er notað.

Fyrstu 18 vikur Viramune meðferðar er mjög mikilvægt að þú og lækinn fylgist með einkennum um lifrar- eða húðbreytingar. Þær geta orðið alvarlegar og jafnvel lífshættulegar. Mesta hættan á slíkum aukaverkunum er fyrstu 6 vikur meðferðar.

Ef þú færð mikil útbrot eða ofnæmi (ofnæmisviðbrögð sem geta litið út eins og útbrot) ásamt öðrum einkennum, svo sem

- hita,
- blöðrumyndun,
- sári í munni,
- þrota í augum,
- bólgu í andliti,
- almennri bólgu,
- andnauð,
- verkjum í vöðvum og liðum,
- almennri vanlíðan,
- eða kviðverkjum

SKALTU HÆTTA AÐ NOTA VIRAMUNE OG ÞÚ VERÐUR AÐ HAFA SAMBAND VIÐ lækinn SAMSTUNDIS þar sem þessi viðbrögð geta hugsanlega verið lífshættuleg eða leitt til dauða.

Ef einungis koma fram væg útbrot án annarra viðbragða skaltu samstundis segja læknum frá því og hann mun ráðleggja þér hvort þú eigir að hætta að taka Viramune.

Ef fram koma einkennum sem benda til lifrarskaða, svo sem

- minnkuð matarlyst,
- vanlíðan (ógleði),
- uppköst,
- gul húð (gula),
- kviðverkir

skaltu hætta að taka Viramune og hafa samband við lækinn samstundis.

Ef fram koma alvarleg áhrif á lifur, húð eða ofnæmisviðbrögð meðan á notkun Viramune stendur, MÁ ALDREI TAKA VIRAMUNE töflur aftur án þess að hafa samband við lækinn. Taktu Viramune alltaf eins og lækinn hefur sagt til um, það er sérstaklega mikilvægt fyrstu 14 daga meðferðarinnar (sjá frekari upplýsingar í kafla „*Hvernig nota á Viramune*“).

Eftirtaldir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá lifrarvandamál:

- konur
- smitaðir með lifrabólgu B eða C
- óeðlileg lifrargildi á prófum
- sjúklingar sem ekki hafa áður verið meðhöndlaðir með hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)
- sjúklingar sem áður hafa verið meðhöndlaðir með greinanlegan HIV-1 veirufjölda í plasma og hærri CD4+ frumufjölda við upphaf Viramune meðferðar (konur meira en 250 frumur/mm³, karlar meira en 400 frumur/mm³)

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu (AIDS defining illness) geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Breyting á líkamsfitu getur átt sér stað hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum. Hafðu samband við lækinn ef þú tekur eftir breytingum á líkamsfitu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur getur dáíð vegna skorts á blóðflæði til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug veiklun á ónæmiskerfinu og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Ef þú ert að taka nevírapín og zídóvúdín samhliða skaltu láta lækinn vita því hann gæti þurft að fylgjast með hvítu blóðkornunum hjá þér.

Ekki taka Viramune þó þú hafir orðið útsett(ur) fyrir HIV nema lækinn hafi staðfest HIV-smit og gefið fyrirmæli um inntöku þess.

Ekki skal nota prednisón til að meðhöndla útbrot sem tengjast Viramune.

Ef þú tekur getnaðarvarnarlyf til inntöku (t.d. „pilluna“) eða aðrar hormónagetnaðarvarnir meðan á meðferð með Viramune stendur skaltu einnig nota getnaðarvarnir án hormóna (t.d. smokka) til að koma í veg fyrir þungun og frekari HIV smit.

Ef þú ert á hormónameðferð eftir tíðahvörf skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur þetta lyf.

Ef þú ert að taka eða er ávísað rifampicíni til meðhöndlunar á berklum skaltu segja læknum frá því áður en þú tekur þetta lyf með Viramune.

Viramune forðatöflur eða hlutar af töflum geta einstaka sinnum komið út með hægðum. Þetta gæti litið út sem heilar töflur en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta hafi áhrif á virkni nevírapíns.

Börn og unglingar

Viramune 400 mg forðatöflur má nota fyrir börn ef þau:

- eru ≥ 8 ára og vega 43,8 kg eða meira
- eru eldri en 3 ára og yngri en 8 ára og vega 25 kg eða meira
- eru með líkamsyfirborð $1,17 \text{ m}^2$ eða stærra

Fyrir minni börn er mixtúra, dreifa fáanleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Viramune

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Áður en byrjað er að taka Viramune á að upplýsa lækinn um öll lyf sem eru notuð.

Læknirinn getur þurft að kanna hvort hin lyfin virki enn og lagfæra skammta. Lestu vandlega fylgiseðil með öllum öðrum lyfjum við HIV sem þú tekur samtímis Viramune.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú ert að taka eða hefur nýlega tekið:

- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* (St John's Wort), lyf gegn þunglyndi)
- rífampicín (berklalyf)
- rífabútín (berklalyf)
- címetídín (lyf við magasýrum)
- makrólíða t.d. klarítrómýcín (sýklalyf)
- flúkónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ketókónazól (lyf við sveppasýkingum)
- ítrakónazól (lyf við sveppasýkingum)
- metadón (lyf notað við meðferð hjá óþíóíða fíklum)
- warfarín (segavarnarlyf)
- hormónagetnaðarvarnir (t.d. getnaðarvarnarpillan)
- indínavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- atasanavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- lopínavír/ritónavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- fosamprenavír (annað lyf við HIV sýkingu)
- efavírenz (annað lyf við HIV sýkingu)
- etravírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- rilpivírín (annað lyf við HIV sýkingu)
- zídóvúdín (annað lyf við HIV sýkingu)
- elvitegravír/kóbísistat (annað lyf við HIV sýkingu)

Læknirinn mun kanna vel áhrif Viramune og þessara lyfja ef þú tekur þau samtímis.

Notkun Viramune með mat eða drykk

Viramune má taka með mat og drykk.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf ***átt þú að ræða það við læknum eins fljótt og auðið er.***

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu þegar þú tekur Viramune. Gæta skal varúðar við akstur eða notkun tækja eða véla. Finnir þú fyrir þreytu skaltu forðast verkefni sem geta verið áhættusöm, eins og að aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Viramune inniheldur laktósa

Viramune forðatöflur innihalda laktósa (mjólkursykur).

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Viramune

Þú mátt ekki nota Viramune eitt og sér. Þú verður að nota það með a.m.k. tveimur öðrum andretróveirulyfjum. Læknirinn mun ráðleggja þér um hvaða lyf henta best.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Fullorðnir:

Venjulegur skammtur er ein 200 mg Viramune tafla á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Sérstök byrjunarpakkning sem inniheldur 200 mg Viramune töflur er fáanleg fyrir þennan aðlögunartíma. Eftir 14 daga er venjulegur skammtur ein 400 mg forðatafla einu sinni á sólarhring.

Það er mjög mikilvægt að þú takir aðeins eina Viramune töflu á sólarhring fyrstu 14 dagana (aðlögunartími). Ef þú færð útbrot á þessum tíma máttu ekki byrja að taka Viramune forðatöflur og verður að ráðfæra þig við lækinn.

Þessi 14 daga aðlögunartími hefur reynst minnka hættuna á húðútbrotum.

Sjúklingar sem þegar eru að taka venjulegar töflur eða mixtúru, dreifu geta skipt yfir á forðatöflur án aðlögunartíma.

Vegna þess að Viramune á alltaf að nota með öðrum HIV andretrovíryfjum skaltu fylgja leiðbeiningunum varðandi hin lyfin vandlega. Þær er að finna í fylgiseðlum þeirra lyfja.

Viramune er einnig fáanlegt sem mixtúra, dreifa (fyrir alla hópa m.t.t. aldurs, líkamsþyngdar og líkamsyfirborðs).

Haldið áfram að taka Viramune eins lengi og lækinn gefur fyrirmæli um það.

Eins og útskýrt er í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér framar mun lækinn fylgjast með þér með því að framkvæma lifrarpróf eða fylgjast með aukaverkunum, svo sem útbrotum. Í samræmi við niðurstöður þess getur hann ákveðið að gera hlé eða stöðva Viramune meðferðina. Hann gæti síðan ákveðið að hefja meðferð á ný með lægri skammta.

Ef þú átt við að stríða truflun á starfsemi nýrna eða lifrar af einhverju tagi skaltu einungis nota Viramune 200 mg töflur eða Viramune 50 mg/5 ml mixtúru, dreifu.

Viramune forðatöflur eru einungis til inntöku. Ekki má tryggja forðatöfluna. Viramune má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki má taka inn meira af Viramune en lækinn fyrirskipar og lýst er í þessum fylgiseðli. Eins og stendur eru litlar upplýsingar fyrirbyggjandi um áhrif ofskömmunar vegna Viramune. Hafðu samband við lækinn ef þú hefur tekið of mikið af Viramune.

Ef gleymist að taka Viramune

Reynið að gleyma ekki skammti. Ef þú gleymir skammti og tekur eftir því innan 12 klst. frá því þú áttir að taka hann, skaltu taka næsta skammt eins fljótt og auðið er. Ef þú tekur eftir því eftir meira en 12 klst. frá því þú áttir að taka hann skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Viramune

Að taka alla skammta á viðeigandi tímum:

- eykur verulega árangur samsettu andretrovíryfja meðferðarinnar
- minnkar líkurnar á að HIV veiran myndi ónæmi gegn andretrovíryfjunum.

Því er nauðsynlegt að þú haldir áfram að taka Viramune á réttan hátt, eins og lýst er hér framar, nema ef lækinn gefur fyrirmæli um að hætta meðferð.

Ef hætt er að taka Viramune í meira en 7 daga mun lækinn gefa fyrirmæli um að byrjað sé aftur á 14 daga aðlögunartímabilinu með Viramune töflum (eins og lýst er hér að framan) áður en byrjað er aftur að taka Viramune forðatöflur einu sinni á sólarhring.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og greint er frá í „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“ hér framar eru mikilvægustu aukaverkanir Viramune alvarlegar og lífshættulegar húðbreytingar og alvarlegir lifrarskaðar. Þessi atvik koma aðallega fram á fyrstu 18 vikum meðferðar með Viramune. Það er því mikilvægt tímabil sem krefst náins eftirlits hjá læknum.

Ef einhver útbrot koma fram á að segja læknum strax frá því.

Þegar útbrot koma fram eru þau venjulega væg eða í meðallagi slæm. Hins vegar geta útbrot, sem koma fram hjá sumum sjúklingum og lýsa sér sem blöðrumyndun, verið alvarleg eða lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju) og hafa leitt til dauða. Flest tilvik, bæði alvarlegra útbrot og vægra/til í meðallagi slæmra útbrot, koma fram á fyrstu sex vikum meðferðar.

Ef útbrotin koma ásamt vanlíðan á að hætta meðferð og fara til læknisins eins fljótt og auðið er.

Ofnæmi getur komið fram. Það getur lýst sér sem bráðafnæmi (alvarleg tegund ofnæmisviðbragða) með einkennum eins og:

- útbrotum
- bjúg í andliti
- öndunarerfiðleikum (berkjuprengingu)
- ofnæmislosti

Ofnæmiseinkenni geta einnig komið fram sem útbrot ásamt öðrum einkennum, svo sem:

- hita
- blöðrumyndun í húð
- sárum í munni
- þrota í augum
- bólgu í andliti
- almennri bólgu
- mæði
- verkjum í vöðvum og liðum
- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- almennri vanlíðan
- alvarlegum lifrar- eða nýrnvandamálum (lifrar eða nýrnabilun).

Segðu læknum strax frá því ef vart verður við útbrot og einhver önnur einkenni vegna ofnæmis. Slík atvik geta verið lífshættuleg.

Skýrt hefur verið frá óeðlilegri lifrarstarfsemi við notkun Viramune. Þar með eru talin tilvik um lifrabólgu, sem getur verið bráð og kröftug (svæsin lifrabólga) og lifrabilun sem hafa leitt til dauða.

Segðu læknum frá því ef eftirfarandi einkenni sem benda til lifrarskaða koma fram:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- gul húð (gula)
- kviðverkir.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengið hafa Viramune 200 mg töflur á aðlögunartímanum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot
- hiti
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði
- lausar hægðir (niðurgangur)
- þreyta

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- ofnæmisviðbrögð sem einkennast af útbrotum, bólgu í andliti, öndunarerfiðleikum (berkjukrampa) eða ofnæmislosti (bráðafnæmi)
- lyfjaviðbrögð með altækum einkennum (lyfjaviðbrögð með eosínfíklum og altækum einkennum)
- bráð og kröftug bólga í lifur (svæsin lifrabólga)
- alvarleg og lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju)
- gul húð (gula)
- ofsakláði
- vökvi undir húð (ofsabjúgur)
- uppköst
- vöðvaverkir
- liðverkir
- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
- minnkun á fosfór í blóði
- hækkaður blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- lifrabólga
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa Viramune forðatöflur einu sinni á sólarhring á viðhaldstímanum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði
- lifrabólga
- þreyta
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
- hiti
- uppköst
- lausar hægðir (niðurgangur)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- ofnæmisviðbrögð sem einkennast af útbrotum, bólgu í andliti, öndunarerfiðleikum (berkjukrampa) eða ofnæmislosti (bráðafnæmi)
- lyfjaviðbrögð með altækum einkennum (lyfjaviðbrögð með eosínfíklum og altækum einkennum)

- bráð og kröftug bólga í lifur (svæsin lifrabólga)
- alvarleg og lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni/drep í húðþekju)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð)
- gul húð (gula)
- ofsakláði
- vökvi undir húð (ofsabjúgur)
- vöðvaverkir
- liðverkir
- minnkun á fosfór í blóði
- hækkaður blóðþrýstingur

Eftirtalin atvik hafa einnig komið fram þegar Viramune hefur verið notað í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum:

- fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna
- brisbólga
- minnkað eða óeðlilegt húðskyn

Þessi atvik tengjast oft öðrum andretróveirulyfjum og búast má við að þau komi fram þegar Viramune er notað samtímis öðrum lyfjum. Hins vegar er ólíklegt að þessi atvik séu vegna meðferðar með Viramune.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Fækkun hvítra blóðkorna (kyrningafæð) getur átt sér stað og það er algengara hjá börnum. Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur verið tengd nevírapín meðferð er einnig algengari hjá börnum. Líkt og með útbrot skaltu láta lækinn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Viramune

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni eða glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Viramune forðatöflur skal nota innan 2 mánaða frá því glasið er opnað.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Viramune inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nevírapín. Hver forðatafla inniheldur 400 mg nevírapín.
- Önnur innihaldsefni eru: laktósi (sem einhýdrat), hýprómellósi, gult járnóxið og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Viramune og pakkningastærðir

Gular, sporöskjulaga, tvíkúptar forðatöflur. Forðatöflurnar eru u.þ.b. $9,3 \times 19,1$ mm, á annarri hliðinni er ígreipt V04 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni. Viramune 400 mg forðatöflur fást í þynnum með 30 eða 90 forðatöflum í hverri öskju. Einnig eru Viramune 400 mg forðatöflur fáanlegar í glasi með 30 stk. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Viramune er einnig fáanlegt sem mixtúra, dreifa eða sem töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

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 ehf.

Sími: +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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.