

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Viramune 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 318 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 g) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, ovalne bikonveksne tablete. Na eni strani tablete je reliefna oznaka "54 193", pri kateri sta "54" in "193" na sredini ločeni z enojno zarezo. Na drugi strani tablete je znak podjetja. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Viramune je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok vseh starosti. (glejte poglavje 4.2).

Večina izkušenj z zdravilom Viramune izvira iz kombiniranega dajanja z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI). Izbira zdravila, ki ga bomo uporabili po zdravlilu Viramune, mora temeljiti na kliničnih izkušnjah in preskusu odpornosti. (glejte poglavje 5.1.).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Viramune lahko dajejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Bolniki, 16-letni in starejši

Priporočeni odmerek zdravila Viramune je ena tableta po 200 mg na dan prvih 14 dni (tako uvajalno obdobje je treba upoštevati, ker so ugotovili, da zmanjša pogostnost izpuščaja), nato sledi jemanje ene tablete po 200 mg 2-krat na dan, v kombinaciji z najmanj dvema dodatnima protivirusnima zdraviloma.

Če se bolnik na pozabljeni odmerek spomni v 8 urah po tem, ko bi ga moral vzeti, naj ga vzame čim prej. Če bolnik pozabi vzeti odmerek in je preteklo že več kot 8 ur, naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času.

Navodila o načinu dajanja zdravila

Bolnikom, pri katerih se med 14-dnevnim uvajalnim obdobjem z odmerki po 200 mg na dan pojavi izpuščaj, odmerek zdravila Viramune ne smemo povečati, dokler le-ta ne mine. Predele z izpuščajem je treba natančno opazovati (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z odmerki po 200 mg enkrat na dan sme trajati največ 28 dni, nato je potrebno poiskati alternativni način

zdravljenja zaradi izpostavljenosti premajhnemu odmerku zdravila in s tem možnemu tveganju za razvoj odpornosti.

Bolniki, ki prekinejo jemanje nevirapina za več kot 7 dni, ga morajo nadaljevati po priporočeni shemi odmerjanja in upoštevati dvotedensko uvajalno obdobje.

Pojavijo se lahko toksični učinki, zaradi katerih je potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom Viramune (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Nevirapina niso posebej preskušali pri bolnikih nad 65 let.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično disfunkcijo, ki se zdravijo z dializo, priporočamo dodaten odmerek nevirapina po 200 mg po vsaki dializi. Bolnikom s CLcr \geq 20 ml/min odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavje 5.2.

Jetrna okvara

Nevirapina ne smemo dajati bolnikom s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C., glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Viramune 200 mg tablete je po zgoraj opisani shemi odmerjanja primerne za večje otroke, zlasti mladostnike, ki so mlajši od 16 let in težki več kot 50 kg ali katerih telesna površina presega 1,25 m² po Mostellerjevi formuli. Za otroke iz te starostne skupine, ki tehtajo manj kot 50 kg ali katerih telesna površina ne dosega 1,25 m², je na voljo peroralna suspenzija, katere odmerek lahko prilagajamo telesni masi ali površini (poglejte v Povzetek glavnih značilnosti Viramune peroralna suspenzija).

Otroci, mlajši od treh let

Za bolnike, ki so mlajši od 3 let, in vse druge starostne skupine je na voljo peroralna suspenzija s takojšnjim sproščanjem (prosimo, pogledajte v ustrezen Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

Način uporabe

Tablete je treba jemati s tekočino, ne sme se jih drobiti ali žvečiti. Zdravilo Viramune lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ponovno dajanje bolnikom, pri katerih je bilo treba zdravljenje z njim dokončno ukiniti zaradi hudega izpuščaja, izpuščaja s sočasnimi splošnimi simptomi, preobčutljivostnih reakcij ali klinične oblike hepatitisa zaradi nevirapina.

Bolniki s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) in tisti, ki so pred zdravljenjem imeli raven aspartat-aminotransferaze (ASAT) ali alanin-aminotransferaze (ALAT) $>$ 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti, dokler se njuna začetna vrednost ne stabilizira na $<$ 5-kratni zgornji meji normalne vrednosti.

Ponovno dajanje bolnikom, ki so imeli raven ASAT ali ALAT med prejšnjim zdravljenjem z nevirapinom $>$ 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti in pri katerih so se motnje jetrne funkcije ob ponovnem dajanju nevirapina ponovile (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko zmanjšajo koncentracijo nevirapina v plazmi in njegove klinične učinke (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Viramune smemo uporabljati samo hkrati z najmanj dvema drugima protivirusnima zdraviloma (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Viramune ne smemo uporabljati kot edino aktivno protiretrovirusno zdravilo, ker se je pokazalo, da se pri monoterapiji s katerikoli protiretrovirusnim zdravilom razvije virusna odpornost.

Prvih 18 tednov zdravljenja z nevirapinom je kritično obdobje, v katerem moramo bolnike skrbno spremljati, da bi lahko odkrili morebitne hude in življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)) in resen hepatitis oz. jetrno odpoved. Nevarnost jetrnih in kožnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Toda ogroženost zaradi jetrnih dogodkov traja še po tem obdobju, zato je še potrebno nadaljnje pogosto spremljanje. Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 ($> 250/\text{mm}^3$ pri odraslih ženskah in $> 400/\text{mm}^3$ pri odraslih moških) na začetku zdravljenja z nevirapinom povečano tveganje neželenih učinkov na jetra, če imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1 RNA – tj. če je ob uvajanju nevirapina koncentracija ≥ 50 kopij/ml. Ker so v nadzorovanih in nenadzorovanih raziskavah poročali o resni in življenjsko nevarni hepatotoksičnosti pretežno pri bolnikih z virusnim bremenom s HIV-1 50 kopij/ml ali večjim, ne smemo uvesti nevirapina pri odraslih ženskah s številom celic CD4 nad $250 \text{ celic}/\text{mm}^3$ in odraslih moških s številom celic CD4 nad $400 \text{ celic}/\text{mm}^3$, in izmerljivo ravnijo HIV-1 RNA v plazmi razen, če je korist zdravljenja večja od njegovega tveganja. V nekaterih primerih se je jetrna okvara povečala kljub ukinitvi zdravljenja. Bolniki, pri katerih se razvijejo znaki ali simptomi hepatitisa, huda kožna reakcija ali preobčutljivostne reakcije, morajo prenehati jemati nevirapin, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Po hudih jetrnih, kožnih ali preobčutljivostnih reakcijah nevirapina ne smemo ponovno uvesti (glejte poglavje 4.3).

Natančno je treba upoštevati navodila o odmerjanju, zlasti 14-dnevno uvajalno obdobje (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se (pretežno prvih 6 tednov zdravljenja) pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi s smrtnim izidom. Gre za primere Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in preobčutljivostnih reakcij, za katere so bili značilni izpuščaji, splošni simptomi in prizadetost visceralnih organov. Zato je treba bolnike prvih 18 tednov zdravljenja skrbno spremljati in natančno opazovati, če se pojavi izoliran izpuščaj.

Nevirapin moramo dokončno ukiniti vsem bolnikom, pri katerih so se pojavili hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih (npr. vročini, mehurčkih, lezijah v ustni votlini, konjunktivitisu, obraznem edemu, mišičnih ali sklepnih bolečinah ali splošnem slabem počutju), vključujoč Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo. Nevirapin je treba trajno ukiniti tudi vsem bolnikom, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija (z izpuščajem in splošnimi simptomi ob hkratni prizadetosti visceralnih organov, npr. hepatitisu, eozinofiliji, granulocitopeniji in motnjah ledvične funkcije); glejte poglavje 4.4.

Dajanje večjih od priporočenih odmerkov zdravila Viramune lahko poveča pogostnost in resnost kožnih reakcij, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z zdravilom Viramune pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opažali rabdomiolizo.

Pokazalo se je, da sočasna uporaba prednizona (40 mg na dan prvih 14 dni zdravljenja z zdravilom Viramune) ne zmanjša pogostnosti izpuščaja, ki ga povzroča nevirapin, možno pa je, da je povezana s povečano pogostnostjo in resnostjo izpuščaja prvih 6 tednov zdravljenja z nevirapinom.

Znanih je nekaj dejavnikov tveganja za razvoj resnih kožnih reakcij, med njimi neupoštevanje začetnega odmerjanja po 200 mg na dan v uvajalnem obdobju zdravljenja in daljši odlog od pojava prvih simptomov do obiska zdravnika. Kaže, da je tveganje pojava izpuščaja pri ženskah večje kot pri moških ne glede na to, ali prejemajo zdravljenje, ki vključuje nevirapin, ali takšno, ki ga ne vsebuje.

Bolnikom je treba povedati, da je glavni toksični pojav pri nevirapinu izpuščaj. Svetovati jim je treba, naj zdravnika obvestijo o vsakem izpuščaju in ob pojavu začetnih simptomov ne odlagajo obiska pri zdravniku. Izpuščaj, ki je povezan z nevirapinom, se večinoma pojavi v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja. Da bi ga odkrili, moramo v tem obdobju bolnike skrbno opazovati. Povedati jim moramo, da odmerka ne smemo povečati, če se med dvotedenskim uvajalnim obdobjem pojavi kakršenkoli izpuščaj, vse dokler le-ta ne mine. Zdravljenje z 200 mg odmerkom enkrat na dan sme trajati največ 28 dni, nato je treba poiskati alternativni način zdravljenja, zaradi uporabe majhnega odmerka zdravila in s tem možnega tveganja za razvoj odpornosti.

Bolniki, pri katerih se pojavi hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih, kot so vročina, pojav mehurčkov, lezije v ustni votlini, konjunktivitis, obrazni edem, mišične ali sklepne bolečine ali splošno slabo počutje, morajo prekiniti z jemanjem zdravila, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Pri teh bolnikih zdravljenja z nevirapinom ne smemo ponoviti.

Bolnikom, pri katerih sumimo, da imajo z nevirapinom povezan izpuščaj, moramo opraviti preiskave jetrne funkcije. Vsem z zmerno ali močno povečanimi vrednostmi (ASAT ali ALAT > 5-kratna zgornja mejna normalna vrednost) pa moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hkratnimi splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgiya, mialgiya in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija, in motnje ledvične funkcije, moramo nevirapin trajno ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Jetrne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se pojavili hudi in življenjsko nevarni toksični učinki na jetra, tudi fulminantni hepatitis s smrtnim izidom. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika natančno spremljati. Nevarnost jetrnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Tveganje je možno tudi po tem obdobju, zato moramo zdravljenje ves čas spremljati s pogostimi pregledi.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z nevirapinom pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opazili rabdomiolizo.

Povečana raven ASAT ali ALAT na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejo normalne laboratorijske vrednosti ali sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C ali oboje na začetku protivirusnega zdravljenja sta na splošno povezani z večjim tveganjem neželenih učinkov na jetra med protivirusnim zdravljenjem, tudi s takšnim, v sklopu katerega je nevirapin.

Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 na začetku zdravljenja z nevirapinom je pri prvič zdravljenih bolnikih povečano tveganje neželenih jetrnih dogodkov. Pri ženskah je tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov z nevirapinom, ki jih pogosto spremlja izpuščaj, trikrat večje kot pri moških (5,8 % proti 2,2 %), pri prvič zdravljenih bolnikih obeh spolov, ki imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1RNA in pri bolnikih z večjim številom celic CD4 je na začetku zdravljenja z nevirapinom povečano tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov. V retrospektivnem pregledu, ki je večinoma zajel bolnike z virusnim bremenom s HIV-1 v plazmi 50 kopij/ml ali več, je bilo pri ženskah s številom celic CD4 > 250 celic/mm³ tveganje simptomatskih neželenih jetrnih dogodkov 12-krat večje kot pri ženskah s številom celic CD4 < 250 celic/mm³ (11,0 % v primerjavi z 0,9 %). Povečano tveganje so zasledili tudi pri moških z izmerljivo ravniyo HIV-1 RNA v plazmi in s številom celic CD4 > 400 celic/mm³ (6,3 % proti 1,2 % pri moških s številom celic CD4 < 400 celic/mm³). Pri bolnikih z

nedoločljivim virusnim bremenom v plazmi (tj. < 50 kopij/ml) ni bilo povečano tveganje toksičnosti, ki je povezano z mejnim številom celic CD4.

Bolnikom je treba povedati, da so jetrne reakcije pomemben toksični pojav ob nevirapinu, zaradi katerega je prvih 18 tednov treba skrbno spremljati zdravljenje. Poučiti jih je treba, da morajo ob pojavu simptomov, ki kažejo na hepatitis, nevirapin prenehati jemati, in da je potrebna takojšnja zdravniška ocena njihovega zdravstvenega stanja, ki mora vključevati tudi preiskave jetrnega delovanja.

Spremljanje jetrne funkcije

Klinične kemijske preiskave, ki vključujejo jetrne preiskave, je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z nevirapinom in v ustreznih razmikih med zdravljenjem.

Za nevirapin poročajo o nenormalnih izvidih preiskav jetrne funkcije, o nekaterih v prvih tednih zdravljenja.

Pogosto opisujejo nesimptomatično povečanje jetrnih encimov, ki pa ni vedno kontraindikacija za nevirapin. Nesimptomatično povečanje gama-glutamilttransferaze (GGT) ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja.

Preiskave jetrne funkcije je treba narediti vsaka dva tedna prva dva meseca zdravljenja, po tretjem mesecu in nato redno. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatitis ali preobčutljivost ali oboje, moramo pregledati delovanje jeter.

Če je raven ASAT ali ALAT pred zdravljenjem ali med njim povečana na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejno vrednost, je treba jetrne preiskave ob rednih kontrolnih pregledih opravljati pogosteje. Nevirapin ne smemo dajati bolnikom, ki imajo pred zdravljenjem raven ASAT ali ALAT > 5-kratne zgornje laboratorijske mejne vrednosti, dokler se začetna raven ASAT/ALAT ne stabilizira na < 5-kratno zgornjo mejno vrednost (glejte poglavje 4.3).

Zdravniki in bolniki morajo biti pozorni na prodromske znake ali izvide, ki kažejo na hepatitis, kot so anoreksija, slabost, zlatenica, bilirubinurija, aholično blato, hepatomegalija ali občutljivost jeter. Bolnikom moramo naročiti, da morajo ob njihovem pojavu nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Če se raven ASAT ali ALAT med zdravljenjem poveča na > 5-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, moramo zdravljenje z nevirapinom nemudoma ukiniti. Če se raven ASAT ali ALAT zmanjša na začetne vrednosti in bolnik ni imel kliničnih znakov ali simptomov hepatitisa, izpuščaja, splošnih simptomov ali drugih izvidov, ki kažejo na motnje delovanja organov, lahko nevirapin ponovno uvedemo, o čemer presodimo za vsakega posamezno, in ga dajemo po shemi za začetno odmerjanje po 200 mg/dan 14 dni, nato 400 mg na dan. V tem primeru je treba jetrno funkcijo spremljati pogosteje. Če se motnje jetrne funkcije ponovijo, moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi klinična oblika hepatitisa z anoreksijo, slabostjo, bruhanjem in zlatenico IN nenormalnimi laboratorijskimi izvidi (zmernimi ali hudimi spremembami v jetrni funkciji (razen GGT)), moramo nevirapin trajno ukiniti. Zdravila Viramune ne smemo ponovno dajati bolnikom, katerim smo ga morali dokončno ukiniti zaradi klinične oblike hepatitisa, ki jo je povzročil nevirapin.

Jetрна bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Viramune pri bolnikih s hujšimi jetrnimi motnjami nista bili dokazani. Zdravilo Viramune je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo, da moramo biti previdni, kadar dajemo nevirapin bolnikom z zmerno jetrno disfunkcijo (Child-Pugh C.) Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, spremlja povečano tveganje hudih neželenih

učinkov na jetra, ki so lahko tudi smrtno nevarni. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju zaradi hepatitisa B ali C poglejte tudi ustrezno informacijo o zdravilih, ki jih zanj uporabljamo.

Bolniki z obstoječo motnjo jetrne funkcije, tudi kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protivirusnim zdravljenjem pogosteje moteno jetrno delovanje, zato jih je treba spremljati v skladu s standardno prakso. Če pri njih zasledimo znake poslabšanja jetrne bolezni, moramo presoditi o prekinitvi ali ukinitvi tega zdravljenja.

Druga opozorila

Profilaksa po izpostavljenosti okužbi: pri posameznih osebah, ki sicer niso bile okužene s HIV, a so prejele več odmerkov zdravila Viramune v sklopu profilakse po izpostavljenosti okužbi, kar sicer ni odobrena uporaba, so poročali o resnih toksičnih učinkih na jetra, tudi o jetrni odpovedi, zaradi katere je bila potrebna transplantacija. V tem primeru za zdravilo Viramune niso opravili specifične raziskave o profilaktični uporabi po izpostavljenosti okužbi, zlasti ne glede na trajanje takšnega zdravljenja, ter je zato taka uporaba močno odsvetovana.

Kombinirano zdravljenje z nevirapinom ni kurativna oblika zdravljenja s HIV-1 okuženih bolnikov; še nadalje lahko zbolevalo za boleznimi, povezanimi z napredovano okužbo s HIV-1, tudi oportunističnimi okužbami.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, ne smejo uporabljati hormonskih metod za preprečevanje zanositve, razen depo-medroksiprogesteron acetata (DMPA), kot edino metodo kontracepcije, ker lahko nevirapin zmanjša njihovo koncentracijo v plazmi. Iz tega razloga in zato, da bi zmanjšali nevarnost prenosa HIV, priporočamo uporabo mehanske kontracepcije (npr. kondoma). Pri uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja v pomenopavzi, je treba med jemanjem nevirapina spremljati njihov terapevtski učinek.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Take spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so zdravilo Viramune povezovali s povečanjem HDL holesterola in splošnim izboljšanjem razmerja med skupnim holesterolom in HDL holesterolom. Ker pa niso opravili specifičnih študij, klinični pomen teh izsledkov ni znan. Poleg tega se ni pokazalo, da bi zdravilo Viramune povzročalo motnje glukoze.

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in

avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Farmakokinetični podatki kažejo, da sočasna uporaba rifampicina in nevirapina ni priporočljiva. Odsvetovano je tudi kombiniranje zdravila Viramune z naslednjimi zdravilnimi učinkovinami: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (v kombinaciji z ritonavirjem), fosamprenavir (če ga ne dajemo hkrati z majhnimi odmerki ritonavirja)(glejte poglavje 4.5).

Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

Laktoza: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Viramune tablete vsebuje 636 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nevirapin je induktor CYP3A in lahko tudi CYP2B6. Indukcija je največja 2 do 4 tedne po začetku zdravljenja z več odmerki.

Pri sočasnem dajanju z nevirapinom se lahko v plazmi zmanjša koncentracija spojin z isto potjo presnavljanja. Priporočamo skrbno spremljanje terapevtskega učinka zdravil, ki se presnavljajo prek P450, kadar jih bolnik jemlje v kombinaciji z nevirapinom.

Hrana, antacidi ali zdravila, ki so izdelana z alkalnim puferskim sredstvom, ne vplivajo na absorpcijo nevirapina.

Podatki o interakcijah so povsod, kjer so bili dosegljivi, navedeni kot geometrične srednje vrednosti z 90-odstotnim intervalom zaupanja (90-odstotni IZ). ND = ni določeno, ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni učinka

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno dajanje
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusna zdravila		
NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
Didanozin 100-150 mg 2-krat na dan	AUC didanozina ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} didanozina ND C _{max} didanozina ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Emtricitabin	Emtricitabin ni zaviralec humanih encimov CYP450.	Zdravilo Viramune in emtricitabin lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Abakavir	Abakavir ni zaviral izoform citokroma P450 v humanih jetrnih mikrosomih.	Zdravilo Viramune in abakavir lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Lamivudin 150 mg 2-krat na dan	Ni sprememb navideznega očistka lamivudina in volumna porazdelitve, kar kaže, da nevirapin nima indukcijskega učinka na očistek lamivudina.	Lamivudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Stavudin: 30/40 mg 2-krat na dan	AUC stavudina ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stavudina ND C _{max} stavudina ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi so bile ravni nespremenjene.	Stavudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tenofovir 300 mg na dan	Ravni tenofovirja v plazmi ostanejo med sočasnim dajanjem z nevirapinom nespremenjene. Raven nevirapina v plazmi se pri sočasnem dajanju tenofovirjem ni spremenila.	Tenofovir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Zidovudin 100-200 mg 3-krat na dan	AUC zidovudina ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} zidovudina ND C _{max} zidovudina ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin ni vplival na njegovo farmakokinetiko.	Zidovudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov. Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
Efavirenz 600 mg na dan	AUC efavirenza ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} efavirenza ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} efavirenza ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Sočasnega dajanja efavirenza in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4), ker se toksični učinki seštevajo in v primerjavi z dajanjem enega ali drugega NNRTI samega ni dodatne koristi (za rezultate študije 2NN glejte poglavje 5.1).
Etravirin	Pri sočasni uporabi etravirina in nevirapina se lahko pomembno zmanjša koncentracija etravirina v plazmi in izgubi njegov terapevtski učinek.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Rilpivirin	Interakcij niso raziskali.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
PI (zaviralci proteaze)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg na dan 400/100 mg na dan	<u>atazanavir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} atazanavirja/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>atazanavir/r 400/100 mg</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} atazanavirja/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v primerjavi s 300/100 mg brez nevirapina) AUC nevirapina ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} nevirapina ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} nevirapina ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Sočasnega dajanja atazanavirja z ritonavirjem in zdravila Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2-krat na dan	AUC darunavirja ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} darunavirja ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} darunavirja ↑ 1,40 (1,14-1,73) AUC nevirapina ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} nevirapina ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} nevirapina ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

Fosamprenavir 1400 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} amprenavirja ↓ 0,65 (0,49-0,85) C _{max} amprenavirja ↓ 0,75 (0,63-0,89) AUC nevirapina ↑ 1,29 (1,19-1,40) C _{min} nevirapina ↑ 1,34 (1,21-1,49) C _{max} nevirapina ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Če fosamprenavirja ne dajemo hkrati z ritonavirjem, sočasne uporabe fosamprenavirja in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
Fosamprenavir/ritona-vir 700/100 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↔ 0,89 (0,77-1,03) C _{min} amprenavirja ↓ 0,81 (0,69-0,96) C _{max} amprenavirja ↔ 0,97 (0,85-1,10) AUC nevirapina ↑ 1,14 (1,05-1,24) C _{min} nevirapina ↑ 1,22 (1,10-1,35) C _{max} nevirapina ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2-krat na dan	<u>Odrasli bolniki:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Pri kombiniranju z zdravilom Viramune priporočajo povečanje odmerka lopinavirja z ritonavirjem do 533/133 mg (4 kapsule) ali 500/125 mg (5 tablet po 100/25 mg) 2-krat na dan ob jedi. Odmerka zdravila Viramune ni treba prilagoditi, če ga dajemo hkrati z lopinavirjem.
Lopinavir/ritonavir (peroralna raztopina) 300/75 mg/m ² 2-krat na dan	<u>Otroci:</u> AUC lopinavirja ↓ 0,78 (0,56-1,09) C _{min} lopinavirja ↓ 0,45 (0,25-0,82) C _{max} lopinavirja ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri otrocih je potrebno presoditi o povečanju odmerjanja kombinacije lopinavirja in ritonavirja na 2-krat 300 mg/m ² in 75 mg/m ² ob jedi, kadar jo uporabljamo v kombinaciji z zdravilom Viramune, zlasti pri bolnikih, pri katerih sumimo na zmanjšano občutljivost za kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.
Ritonavir 600 mg 2-krat na dan	AUC ritonavirja ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} ritonavirja ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} ritonavirja ↔ 0,93 (0,78-1,07) Navirapin: Sočasno dajanje ritonavirja ne povzroči nikakršne klinično pomembne spremembe ravni nevirapina v plazmi.	Ritonavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Sakvinavir/ritonavir	Manjše število podatkov, ki so na voljo o uporabi mehkih želatinskih kapsul sakvinavirja ob sočasnem jemanju ritonavirja, ne kaže na klinično pomembno interakcijo med sakvinavirjem ob sočasnem jemanju ritonavirja in nevirapina.	Sakvinavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2-krat na dan	Specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Omejeni podatki iz raziskave faze IIa pri bolnikih okuženih s HIV kažejo na klinično nepomembno 20-odstotno zmanjšanje C _{min} TPV.	Tipranavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

Fuzijski zaviralci (zaviralci zlitja)		
Enfuvirtid	Glede na presnovno pot med enfuvirtidom in nevirapinom ni pričakovati klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med enfuvirtidom in nevirapinom.	Enfuvirtid in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Maravirok 300 mg na dan	AUC maraviroka ↔ 1,01 (0,6 -1,55) C _{min} maraviroka ND C _{max} maraviroka ↔ 1,54 (0,94-2,52) v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi Nevirapinovi koncentracij niso merili. Ni pričakovanega vpliva.	Maravirok in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Zaviralci integraze		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcija ni raziskana. Kobicistat je zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A, ki znatno zavira jetrne encime in tudi druge presnovne poti. Pri sočasnem dajanju bi se verjetno spremenile ravni kobicistata in zdravila Viramune v plazmi.	Sočasno dajanje zdravila Viramune in elvitegravirja v kombinaciji s kobicistatom je odsvetovano (glejte poglavje 4.4).
Raltegravir 400 mg 2-krat na dan	Ni kliničnih podatkov. Zaradi raltegravirjeve presnovne poti predvidoma ne prihaja do interakcije.	Raltegravir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Antibiotiki		
Klaritromicin 500 mg 2-krat na dan	AUC klaritromicina ↓ 0,69 (0,62-0,76) C _{min} klaritromicina ↓ 0,44 (0,30-0,64) C _{max} klaritromicina ↓ 0,77 (0,69-0,86) AUC klaritromicinovega presnovka 14-OH ↑ 1,42 (1,16-1,73) C _{min} klaritromicinovega presnovka 14-OH ↔ 0 (0,68-1,49) C _{max} klaritromicinovega presnovka 14-OH ↑ 1,47 (1,21-1,80) AUC nevirapina ↑ 1,26 C _{min} nevirapina ↑ 1,28 C _{max} nevirapina ↑ 1,24 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi	Izpostavljenost klaritromicina se je pomembno zmanjšala, izpostavljenost presnovku 14-OH pa povečala. Ker je klaritromicinov aktivni presnovek zmanjšal delovanje proti kompleksu <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , se skupno delovanje proti povzročitelju lahko spremeni. Presoditi je treba o uporabo alternativnih zdravil namesto klaritromicina, na primer azitromicina. Priporočeno je natančno spremljanje zaradi odkrivanja jetrnih sprememb.
Rifabutin 150 ali 300 mg na dan	AUC rifabutina ↑ 1,17 (0,98-1,40) C _{min} rifabutina ↔ 1,07 (0,84-1,37) C _{max} rifabutina ↑ 1,28 (1,09-1,51) AUC presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,24 (0,84-1,84) C _{min} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,22 (0,86-1,74) C _{max} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,29 (0,98-1,68)	Ni pomembnega učinka na srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov rifabutina in zdravila Viramune. Rifabutin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov. Toda zaradi razlike med bolniki se lahko pri nekaterih močno poveča izpostavljenost rifabutinu, kar poveča nevarnost njegovih toksičnih učinkov. Zato je pri sočasnem dajanju potrebna previdnost.

	Poročali so o klinično nepomembnem povečanju navideznega očistka nevirapina (za 9 %) v primerjavi s prejšnjimi kontrolnimi podatki.	
Rifampicin 600 mg na dan	AUC rifampicina ↔ 1,11 (0,96-1,28) C _{min} rifampicina ND C _{max} rifampicina ↔ 1,06 (0,91-1,22) AUC nevirapina ↓ 0,42 C _{min} nevirapina ↓ 0,32 C _{max} nevirapina ↓ 0,50 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi	Rifampicina in zdravilo Viramune ni priporočljivo dajati sočasno. (glejte poglavje 4.4). Zdravniki, ki zdravijo bolnike s sočasno tuberkulozo in v sklopu zdravljenja uporabljajo zdravilo Viramune, lahko presodijo o sočasnem dajanju z rifabutinom.
Antimikotiki		
Flukonazol 20 mg na dan	AUC flukonazola ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} flukonazola ↔ 0,93 (0,86-1,01) C _{max} flukonazola ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapinu: izpostavljenost: ↑ 100 % v primerjavi s prejšnjimi podatki, ki so veljali za samostojno uporabo nevirapina.	Zaradi nevarnosti povečane izpostavljenosti zdravilu Viramune moramo biti pri sočasnem dajanju teh zdravil previdni in bolnike skrbno spremljati.
Itrakonazol 200 mg na dan	AUC itrakonazola ↓ 0,39 C _{min} itrakonazola ↓ 0,13 C _{max} itrakonazola ↓ 0,62 Nevirapin: farmakokinetični parametri nevirapina se niso pomembno spremenili.	Pri sočasnem dajanju teh zdravil je treba presoditi o povečanju intrakonazolovega odmerka.
Ketokonazol 400 mg na dan	AUC ketokonazola ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} ketokonazola ND C _{max} ketokonazola ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: raven v plazmi: ↑ 1,15-1,28 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi.	Sočasnega dajanja ketokonazola in zdravila Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA KRONIČNI HEPATITIS B IN C		
Adefovir	Izsledki raziskav <i>in vitro</i> so pokazali, da ima adefovir šibak antagonistični učinek na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili in zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Adefovir ni vplival na nobeno od pomembnih izooblik CYP, za katere je znano, da pri človeku sodelujejo v presnovi zdravil, izloča pa se skozi ledvice. Klinično pomembne interakcije med zdraviloma ni pričakovati.	Adefovir in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Entekavir	Entekavir ni substrat, induktor ali zaviralec encimov citokroma P450 (CYP450). Glede na presnovno pot entekavirja ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Entekavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.

Interferoni (pegilirana interferona alfa 2a in alfa 2b)	Interferoni nimajo znanega učinka na CYP 3A4 ali 2B6. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Interferone in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Ribavirin	Izsledki raziskav in vitro so pokazali šibak antagonistični učinek ribavirina na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili, zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450; iz raziskav o toksičnosti pa ni dokazov, ki bi kazali, da ribavirin inducira jetrne encime. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Ribavirin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Telbivudin	Telbivudin ni substrat, induktor ali zaviralec encimskega sistema citokroma P450 (CYP450). Glede na presnovno pot telbivudina ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Telbivudin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: ni pomembnejšega vpliva na cimetidinove farmakokinetične parametre. C_{\min} nevirapina \uparrow 1,07	Cimetidin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
ANTITROMBOTIKI		
Varfarin	Medsebojno delovanje nevirapina in antitrombotika varfarina je kompleksno. Pri sočasni uporabi je možno podaljšanje in skrajšanje časa strjevanja.	Natančno je treba spremljati antikoagulacijo.
KONTRACEPTIVI		
Depo medroksiprogesteron acetat (DMPA), 150 mg vsake 3 mesece	AUC DMPA \leftrightarrow C_{\min} DMPA \leftrightarrow C_{\max} DMPA \leftrightarrow AUC nevirapina \uparrow 1,20 C_{\max} nevirapina \uparrow 1,20	Pri sočasnem dajanju zdravila Viramune se zaviralni učinki DMPA na ovulacijo niso spremenili. DMPA in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilaganja odmerkov.
Etinilestradiol (EE), 0,035 mg	AUC EE \downarrow 0,80 (0,67-0,97) C_{\min} EE ND C_{\max} EE \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)	Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, hormonskih metod kontracepcije ne smejo uporabljati kot edino metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost ustreznih odmerkov hormonskih kontraceptivov (za peroralno jemanje ali druge načine uporabe) v kombinaciji z zdravilom Viramune, razen DMPA, nista raziskani.
Noretindron (NET) 1,0 mg na dan	AUC NET \downarrow 0,81 (0,70-0,93) C_{\min} NET ND C_{\max} NET \downarrow 0,84 (0,73-0,97)	

ANALGETIKI/ OPIOIDI		
Metadon, individualni odmerki	AUC metadona ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} metadona ND C _{max} metadona ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Bolnike na metadonu, pri katerih uvedemo zdravljenje z zdravilom Viramune, je treba spremljati, da bi odkrili znake odtegnitve, in odmerki metadona ustrezno prilagoditi.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
Šentjanževka	Serumsko raven nevirapina lahko zmanjša sočasna uporaba zeliščnega pripravka iz šentjanževke (<i>Hypericum perforatum</i>). To je posledica indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo, ali transportnih beljakovin ali obojih, ki jo povzročata šentjanževka.	Zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, in zdravila Viramune ne smemo dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Če bolnik že jemlje šentjanževko, je treba preveriti raven nevirapina in po možnosti virusa, bolnik pa naj jo preneha jemati. Raven nevirapina se lahko po ukinitvi šentjanževke poveča. Odmerek zdravila Viramune je včasih treba prilagoditi. Indukcija lahko traja najmanj dva tedna po prekinitvi jemanja šentjanževke.

Drugi podatki:

Nevirapinovi presnovki: raziskave, v katerih so uporabili človeške jetrne mikrosome, so pokazale, da na nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov ne vplivajo dapson, rifabutin, rifampicin in kombinacija trimetoprima in sulfametoksazola. Ketokonazol in eritromicin sta nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov pomembno zavirala.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi peroralnih kontraceptivov ne smejo uporabljati kot edine metode za nadzor rojstev, ker lahko nevirapin zmanjša njihovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Razpoložljivi podatki pri nosečnicah ne kažejo na anomalije ali okvare pri zarodku oziroma novorojenčku zaradi toksičnosti. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. V raziskavah o vplivu na razmnoževanje, ki so jih izvajali pri brejih podganah in kuncih, niso odkrili zaznavne teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Na voljo ni ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav pri nosečnicah. Nosečnicam moramo nevirapin predpisovati previdno (glejte poglavje 4.4). Ker je hepatotoksičnost pogostejša pri ženskah s številom celic CD4 nad 250 celic/mm³ in izmerljivo ravniyo HIV-1 RNA v plazmi (50 ali več kopij/ml), je treba ta stanja pri odločitvi o zdravljenju upoštevati (glejte poglavje 4.4). Na voljo ni dovolj dokazov za trditev, da odsotnost povečanega tveganja za toksičnost pri že zdravljenih ženskah, ki imajo ob uvedbi nevirapina neizmerljivo virusno breme (manj kot 50 kopij/ml HIV-1 v plazmi) in število celic CD4 nad 250 celic/mm³ velja tudi za nosečnice. V vseh raziskavah z naključno izbiro preizkušank, v katerih so proučevali prav ta pojav, so nosečnice izključili, poleg tega je bilo število nosečnic premajhno tudi v kohortnih raziskavah in pri metaanalizah.

Dojenje

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

V raziskavah o vplivu na sposobnost razmnoževanja so pri podganah zasledili manjšo plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih raziskav o sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev ni na voljo. Bolnikom je treba povedati, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Viramune pojavijo neželeni učinki, na primer utrujenost. Priporočati je treba previdnost pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev. Če bodo bolniki utrujeni, se morajo izogibati dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Viramune, so bili v vseh kliničnih študijah izpuščaj, alergijske reakcije, hepatitis, nenormalni jetrni izvidi, slabost, bruhanje, driska, trebušna bolečina, utrujenost, vročina, glavobol in mialgija.

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet kažejo, da so najresnejši neželeni učinki Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, hude oblike hepatitisa/jetрна odpoved in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, za katere sta značilna izpuščaj s splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgija, mialgija in limfadenopatija, in prizadetost visceralnih organov, ki se kaže kot hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije. Prvih 18 tednov je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročila navajajo naslednje neželene učinke, ki so lahko vzročno povezani z dajanjem zdravila Viramune. Ocena pogostnosti temelji na zbirnih podatkih iz kliničnih študij o neželenih učinkih, za katere so menili, da so povezani z zdravljenjem zdravilom Viramune.

Razdelitev po pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti	granulocitopenija
občasni	anemija

Bolezni imunskega sistema

pogosti	preobčutljivost (tudi anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija)
neznana	anafilaktična reakcija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Bolezni živčevja

pogosti	glavobol
---------	----------

Bolezni prebavil

pogosti	navzea, bruhanje, trebušna bolečina, driska
---------	---

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti	hepatitis (tudi huda in življenjsko nevarna hepatotoksičnost (1,9 %))
občasni	zlatenica
redki	fulminantni hepatitis (ki je lahko usoden)

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti	izpuščaj (12,5 %)
občasni	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (ki sta lahko usodna) (0,2 %), angioedem, urtikarija

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

občasni artralgiya, mialgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti pireksija, utrujenost

Preiskave

pogosti nenormalen izvid jetrnih preiskav (povečana raven alanin-aminotransferaze; povečana raven transaminaz; povečana raven aspartat-aminotransferaze; povečana raven gama-glutamyl-transferaze; povečana raven jetrnih encimov; hipertransaminazemija)

občasni zmanjšana raven fosforja v krvi; zvišan krvni tlak

Opis izbranih neželenih učinkov

V študiji 1100.1090, iz katere izvira večina podatkov o povezanih neželenih dogodkih (n=28), je bila pojavnost granulocitopenije večja pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,3 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli nevirapin (2,5 %).

Anafilaktično reakcijo so odkrili med nadzorom zdravila po začetku trženja, ne pa tudi v nadzorovanih kliničnih študijah z naključno izbranimi bolniki. Kategorijo pogostnosti so ocenili s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, ki so bili izpostavljeni nevirapinu v nadzorovanih kliničnih študijah z naključno izbranimi bolniki (n = 2718).

Zmanjšano raven fosforja v krvi in zvišan krvni tlak so odkrili v kliničnih študijah pri sočasnem dajanju tenofovirja/emtricitabina.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Med dajanjem nevirapina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o naslednjih neželenih učinkih: pankreatitisu, periferni nevropatiji in trombocitopeniji. Običajno so bili povezani z drugimi protiretrovirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, če uporabljamo nevirapin v kombinaciji z drugimi zdravili. Verjetno pa takšni neželeni učinki niso posledica zdravljenja z nevirapinom. Redko so poročali o sindromu jetrno-ledvične odpovedi.

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Koža in podkožje

Najpogostnejši klinični toksični učinek nevirapina je izpuščaj. Pri zdravilu Viramune se je v nadzorovanih študijah s kombiniranim načinom zdravljenja pojavil pri 12,5 % bolnikov.

Izpuščaj je običajno blag do zmerno hud, v obliki makulopapularnih eritemskih kožnih erupcij, s srbežem ali brez njega, ki se pojavi na trupu, obrazu in okončinah. Poročajo o preobčutljivosti (anafilaktičnih reakcijah, angioedemu in urtikariji). Izpuščaj se pojavi sam ali v sklopu reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi, kjer ga značilno spremljajo splošni simptomi, kot so

vročina, artralgiya, mialgiya in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nevirapinom, so se pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Poročajo o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi s smrtnim izidom. Huda oblika izpuščaja se je večinoma pojavila v prvih 6 tednih zdravljenja in jo je bilo včasih treba zdraviti v bolnišnici, en bolnik pa je potreboval kirurški poseg (glejte poglavje 4.4).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Najpogostnejša sprememba laboratorijskih izvidov je povečanje ALAT, ASAT, GGT, skupnega bilirubina in alkalne fosfataze pri preiskavah jetrne funkcije. Najpogostnejše je nesimptomatično povečanje ravni GGT. Poročajo o primerih zlatenice. Pri bolnikih, ki so prejeli nevirapin, poročajo o primerih hepatitisa (hude in življenjsko nevarne toksičnosti za jetra, tudi fulminantnega hepatitisa s smrtnim izidom). Najboljši napovednik resnega jetrnega dogodka je bilo začetno povečanje parametrov jetrne funkcije. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na podlagi izkušenj iz kliničnih študij, v katera je bilo vključenih 361 otrok, od katerih je večina prejela kombinirano zdravljenje z ZDV ali/in ddi, so bili najpogostnejši z nevirapinom povezani neželeni dogodki podobni kot pri odraslih. Granulocitopenija, je bila pogostejša pri otrocih. V odprti klinični študiji (ACTG 180), se je granulocitopenija, ki je bila po oceni raziskovalcev povezana z zdravilom, pojavila pri 5/37 (13,5 %) bolnikov. V dvojno slepi s placebom nadzorovani raziskavi ACTG 245 so resno, z zdravilom povezano, granulocitopenijo zasledili pri 5 od 305 bolnikov (1,6 %). Pri tej populaciji so poročali o posamičnih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma/sindroma prehoda Stevens-Johnsonovega sindroma v toksično epidermalno nekrolizo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za prevelik odmerek nevirapina ni znanega antidota. Poročajo o dajanju prevelikih odmerkov zdravila Viramune v razponu od 800 do 6000 mg na dan do 15 dni. Pri bolnikih je povzročilo edeme, nodozne eriteme, utrujenost, vročino, glavobol, nespečnost, slabost, pljučne infiltrate, izpuščaj, vrtoglavico, bruhanje, povečanje transaminaz in zmanjšanje telesne mase. Vsi naštetni učinki so po ukinitvi nevirapina minili.

Pediatrična populacija

Poročali so o primeru masivnega prevelikega odmerjanja pri novorojenčku. Zaužiti odmerek je bil 40-krat večji od priporočenega odmerka, ki je 2 mg/kg na dan. Pojavili sta se izolirana nevtopenija in hiperlaktatemija, ki sta v enem tednu spontano minili brez kliničnih zapletov. Leto pozneje je bil otrokov razvoj normalen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AG01.

Mehanizem delovanja

Nevirapin je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1. Nevirapin je nekompetitiven zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1, nima pa biološko pomembnega zaviralnega učinka na reverzno transkriptazo HIV-2 ali evkariotske DNA-polimeraze α , β , γ in δ).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Srednja vrednost EC₅₀ nevirapina (ob 50 % zaviralni koncentraciji) je bila 63 nM proti naboru izolatov HIV-1 iz skupine M genotipskih skupin A, B, C, D, F, G in H ter rekombinantnim oblikam v obtoku (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG in CRF12_BF, ki se razmnožujejo v človeških embrionalnih ledvičnih celicah 293. Pri naboru 2923 kliničnih izolatov HIV-1, pretežno podtipa B, je bila srednja vrednost EC₅₀ 90 nM. Podobne vrednosti EC₅₀ dobimo, če izmerimo nevirapinovo protivirusno aktivnost pri enojedrnih celicah periferne krvi, makrofagih iz monocitov ali limfoblastoidni celični liniji. Nevirapin v celični kulturi ni učinkoval protivirusno na izolate HIV-1 iz skupine O ali izolate HIV-2.

Nevirapin je deloval *in vitro* v kombinaciji z efavirenzom od močno antagonistično na HIV-1 (glejte poglavje 4.5) in aditivno do antagonistično z zaviralcem proteaze ritonavirjem ali s fuzijskim zaviralcem enfuvirtidom. V kombinaciji z zaviralci proteaze amprenavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, lopinavirjem, sakvinavirjem in tipranavirjem ter zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI) abakavirjem, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem in zidovudinom je deloval na HIV-1 aditivno do sinergistično. Na učinek nevirapina proti HIV-1 sta *in vitro* delovala antagonistično adefovir, zdravilo proti virusu hepatitisa B (HBV), in ribavirin, zdravilo proti virusu hepatitisa C.

Odpornost

V celični kulturi se pojavljajo izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo (100- do 250-krat) za nevirapin. Genotipska analiza je pokazala mutacije genov Y181C in/ali V106A pri RT virusa HIV-1, odvisno od virusnega seva in uporabljene celične linije. Čas do pojava odpornosti proti nevirapinu v celični kulturi se ni spremenil, če so nevirapin uporabili v kombinaciji z več drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

Genotipske analize izolatov, odvzetih bolnikom, ki prej še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha (n = 71), prejeli pa so nevirapin enkrat na dan (n = 25) ali dvakrat na dan (n = 46) v kombinaciji z lamivudinom in stavudinom 48 tednov, so pokazale, da so izolati 8/25 oziroma 23/46 bolnikov vsebovali eno ali več naslednjih substitucij, povezanih z odpornostjo proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze:

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

Navzkrižna odpornost

In vitro so ugotovili hiter pojav sevov HIV, ki so navzkrižno odporni proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze. Pričakovana posledica virološkega neuspeha z nevirapinom je navzkrižna odpornost proti efavirenzu. Na podlagi preizkusa odpornosti lahko v nadaljevanju uporabimo režim zdravljenja, ki zajema etravirin.

Navzkrižna odpornost med nevirapinom ter zaviralci proteaze HIV, zaviralci integraze HIV ali zaviralci vstopa HIV ni verjetna, ker so ciljni encimi različni. Podobno je majhna možnost navzkrižne

odpornosti med nevirapinom in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, ker imajo molekule različna vezavna mesta na reverzni transkriptazi.

Klinični izsledki

Zdravilo Viramune so ocenjevali pri že zdravljenih kot nezdravljenih bolnikih.

Študija pri nezdravljenih bolnikih

Študija 2NN

Dvojna nenukleozidna študija 2NN je bila odprta, multicentrična prospektivna študija pri naključno izbranih bolnikih, v kateri so primerjali nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze zdravilo nevirapin, efavirenz in obe zdravili pri hkratni uporabi.

1216 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in so imeli izhodiščno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA > 5000 kopij/ml so razvrstili v skupine zdravljenje z zdravilom Viramune po 400 mg enkrat na dan ali po 200 mg dvakrat na dan, efavirenzem po 600 mg enkrat na dan ali zdravilom Viramune (400 mg) in efavirenzem (800 mg) enkrat na dan, skupaj s stavudinom in lamivudinom, ki je trajalo 48 tednov.

Primarni opazovani dogodek, to je neuspešnost zdravljenja, je bil opredeljen kot manjši upad plazemske koncentracije HIV-1 RNA od $1 \log_{10}$ prvih 12 tednov ali dve zaporedni izmerjeni vrednosti več kot 50 kopij/ml po 24. tednu ali napredovanje bolezni.

Srednja starost je bila 34 let, približno 64 % bolnikov je bilo moških, srednje število celic CD4 je bilo 170 celic na mm^3 v skupini, ki je dvakrat na dan prejela zdravilo Viramune, in 190 celic na mm^3 v skupini, ki je prejela efavirenz. Skupini se nista pomembno razlikovali po demografskih podatkih in izhodiščnih značilnostih.

Vnaprej opredeljena primarna primerjava za oceno učinkovitosti je potekala med skupinama, kjer je prva prejela zdravilo Viramune dvakrat na dan, druga pa efavirenz.

Režim z dvema odmerkoma nevirapina in režim z efavirenzem se po učinkovitosti, določeni na podlagi neuspeha zdravljenja, alikaterkoli sestavine neuspeha zdravljenja, vključno z virološkim neuspehom.

Pri sočasni uporabi nevirapina (400 mg) in efavirena (800 mg) je bila pogostnost kliničnih neželenih učinkov največja, največji pa je bil tudi odstotek neuspešnega zdravljenja (53,1 %). Ker režim z nevirapinom in efavirenzem ni imel dodatnega učinka in je povzročal več neželenih dogodkov kot posamezni zdravili, ga ne priporočajo.

20 % bolnikov, razvrščenih v zdravljenje z dvema odmerkoma nevirapina na dan in 18 % bolnikov, razvrščenih v zdravljenje z efavirenzem, je imelo najmanj en klinični neželeni učinek stopnje 3 ali 4. Klinični hepatitis, o katerem so poročali kot o kliničnem neželenem učinku, je imelo 10 bolnikov (2,6 %) v skupini, ki je jemala nevirapin dvakrat na dan, in 2 bolnika (0,5 %) v skupini, ki je jemala efavirenz. Delež bolnikov z najmanj enim laboratorijskim toksičnim učinkom 3. ali 4. stopnje, povezanim z jetri, je bil 8,3 % pri jemanju dveh odmerkov nevirapina na dan, in 4,5 % pri jemanju efavirena. Med bolniki, ki so imeli z jetri povezan laboratorijski toksični učinek 3. ali 4. stopnje, je bil delež bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali hepatitisa C 6,7 % oziroma 20,0 % v skupini, ki je jemala dvakrat na dan nevirapin, in 5,6 % oziroma 11,1 % v skupini, ki je jemala efavirenz.

Študija 2NN s 3-letnim sledenjem

To je retrospektivna multicentrična študija, v kateri primerjajo 3-letno protiretrovirusno učinkovitost zdravila Viramune in efavirena v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom pri bolnikih iz študije 2NN, in sicer od 49. do 144. tedna. Za sodelovanje v njej so prosili bolnike, ki so sodelovali v študiji 2NN in so bili 48. teden, ko je bila študija zaključena, še vedno zajeti v aktivnem sledenju in so se še

zdravili na kliniki, kjer so študijo izvajali. Primarni opazovani dogodki (odstotek bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno) in sekundarni opazovani dogodki ter osnovno zdravljenje so bili podobni kot v originalni študiji 2NN.

V študiji so poročali o trajnejšem odzivu na zdravilo Viramune, in sicer najmanj tri leta. Med zdravilom Viramune dvakrat na dan po 200 mg in efavirenzem so za neuspešnost zdravljenja dokazali enakovrednost v razponu 10 %. Niti primarni ($p = 0,92$) niti sekundarni opazovani dogodki niso odkrili statistično značilnih razlik med efavirenzem in zdravilom Viramune po 200 mg dvakrat na dan.

Študije pri že zdravljenih bolnikih

Študija NEFA

Študija NEFA je nadzorovana, prospektivna študija z naključno izbiro bolnikov, v kateri so ocenjevali možne načine zdravljenja bolnikov z nedokazljivim bremenom, pri katerih zamenjajo zaviralca proteaze za zdravilo Viramune, efavirenz ali abakavir.

V študijo so naključno sprejeli 460 odraslih, ki so jemali dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze in najmanj enega zaviralca proteaze, in pri katerih je bila plazemska koncentracija HIV-1 RNA manj kot 200 kopij/ml vsaj preteklih šest mesecev pred zamenjavo zaviralca proteaze za zdravilo Viramune (155 bolnikov), efavirenz (156) ali abakavir (149). Primarni opazovani dogodki so bili smrt, napredovanje do sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti ali povečanje ravni HIV-1 RNA na 200 kopij ali več v mililitru.

Po 12 mesecih so bile Kaplan-Meierjeve ocene verjetnosti za doseganje opazovanega dogodka 10 % v skupini z zdravilom Viramune, 6 % v skupini z efavirenzem in 14 % v skupini z abakavirjem ($P = 0,10$ po podatkih iz analize vseh vključenih bolnikov (ITT – Intention to treat).

Skupna pogostnost neželenih učinkov je bila značilno manjša pri skupini z abakavirjem (61 bolnikov ali 41 %) kot pri skupini z nevirapinom (83 bolnikov ali 54 %) ali efavirenzem (89 bolnikov ali 57 %). V skupini z abakavirjem jih je značilno manj bolnikov (9 bolnikov ali 6 %) prenehalo jemati zdravilo zaradi neželenih učinkov kot v skupini z nevirapinom (26 bolnikov ali 17 %) ali efavirenzem (27 bolnikov ali 17 %).

Perinatalni prenos

O uporabi zdravila Viramune v povezavi s perinatalnim prenosom so izvedli številne raziskave, med katerimi je zlasti pomembna HIVNET 012. V njej se je ta prenos pomembno zmanjšal po uporabi enkratnega odmerka nevirapina (13,1 % ($n = 310$) v skupini, ki je prejela Viramune, v primerjavi s 25,1 % ($n = 308$) v skupini z ultrakratkim režimom zidovudina ($p = 0,00063$)). Monoterapijo z zdravilom Viramune povezujejo z razvojem odpornosti proti NNRTI. Enkratni odmerek nevirapina lahko pri materah ali dojenčkih zmanjša učinkovitost zdravljenja, če jim pozneje v 6 mesecih ali že prej uvedemo režim zdravljenja HIV, ki zajema nevirapin. Kombiniranje drugih protiretrovirusnih zdravil z enkratnim odmerkom nevirapina zmanjša pojav odpornosti proti njemu. Če so na voljo druga protiretrovirusna zdravila, je treba režim zdravljenja z enkratnim odmerkom zdravila Viramune kombinirati z dodatnimi učinkovitimi protiretrovirusnimi zdravili (kot priporočajo mednarodno sprejete smernice).

Klinični pomen teh izsledkov pri evropskih populacijah še ni raziskan. Poleg tega pri uporabi zdravila Viramune v enkratnem odmerku za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe s HIV-1 ne moremo izključiti tveganja hepatotoksičnih učinkov pri materi in otroku.

Pediatrična populacija

Izsledki analize podatkov iz 48-tedenskega obdobja v južnoafriški raziskavi BI 1100.1368 so potrdili, da je prenašanje odmerkov nevirapina po 4/7 mg/kg in 150 mg/m² dobro in da so bili učinkoviti v zdravljenju prvič zdravljenih pediatričnih bolnikov. V obeh skupinah z različnima odmerkoma se je odstotek celic CD4+ do 48. tedna zaznavno izboljšal. Oba režima odmerjanja sta poleg tega učinkovito

zmanjšala virusno breme. V tej 48-tedenski raziskavi v nobeni od skupin z različnim odmerjanjem niso poročali o nepričakovanih izsledkih, povezanih z varnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravili Viramune tablete in peroralna suspenzija imata primerljivo biološko uporabnost in sta v odmerkih do 200 mg zamenljiva.

Absorpcija: nevirapin se po peroralnem dajanju pri zdravih prostovoljcih in odraslih s HIV-1 okuženih osebah hitro in z lahkoto absorbira (> 90 %). Absolutna biološka uporabnost je bila pri 12 zdravih odraslih po enkratnem odmerku 93 ± 9 % (srednja SD) za tableto po 50 mg in 91 ± 8 % za peroralno raztopino. Največje koncentracije nevirapina v plazmi ($2 \pm 0,4$ µg/ml oz. $7,5$ µM) so izmerili 4 ure po dajanju enkratnega odmerka po 200 mg. Kaže, da se po večkratnih odmerkih nevirapinove največje koncentracije v razponu 200 do 400 mg/dan večajo linearno. Podatki iz literature za 20 s HIV okuženih bolnikov kažejo, da je C_{max} v ravnovesnem stanju $5,74$ µg/ml (5,00 do 7,44), C_{min} $3,73$ µg/ml (3,20 do 5,08) in AUC $109,0$ h·µg/ml (96,0 do 143,5) pri bolnikih, ki jemljejo po 200 mg nevirapina 2-krat na dan. Drugi objavljeni podatki se z njimi ujemajo. Dolgoročna učinkovitost je najverjetnejša pri bolnikih, pri katerih so najmanjše ravni nevirapina nad $3,5$ µg/ml.

Porazdelitev: nevirapin je lipofilen in pri fiziološki vrednosti pH pretežno neioniziran. Po intravenskem vnosu zdravim odraslim je bil volumen porazdelitve (V_{dss}) nevirapina $1,21 \pm 0,09$ l/kg, kar kaže, da se pri človeku obsežno porazdeli. Nevirapin hitro in z lahkoto prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko. Približno 60 % nevirapina se pri razponu plazemskih koncentracij 1 do 10 µg/ml veže na beljakovine v plazmi. V cerebrospinalni tekočini pri človeku ($n = 6$) so bile nevirapinove koncentracije 45 % (± 5 %) glede na plazemske; to razmerje je približno enako frakciji, ki se ne veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija in izločanje: raziskave *in vivo* pri človeku ter raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da se nevirapin obsežno presnavlja prek citokroma P450 (oksidacijsko) v več hidroksiliranih presnovkov. Raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da poteka oksidacijska presnova nevirapina pretežno prek izoencimov citokroma P450 iz skupine CYP3A, čeprav imajo lahko sekundarni pomen pri presnovi tudi drugi encimi. V raziskavi o masni bilanci in izločanju pri osmih zdravih prostovoljcih, ki so do stanja dinamičnega ravnovesja prejeli odmerke nevirapina po 200 mg 2-krat na dan, nato enkratni odmerek po 50 mg ^{14}C -nevirapina, se je izločilo približno $91,4 \pm 10,5$ % radioaktivno označenega odmerka, pri čemer je bila glavna pot izločanja s sečem ($81,3 \pm 11,1$ %) v primerjavi z blatom ($10,1 \pm 1,5$ %). Več kot 80 % radioaktivne snovi v seču so sestavljali glukuronidni konjugati hidroksiliranih presnovkov. Primarna pot presnavljanja in izločanja nevirapina pri človeku je torej presnova prek citokroma P450, nastanek glukuronidnih konjugatov in izločanje s sečem v obliki glukuroniziranih presnovkov. Samo majhna frakcija (< 5 %) radioaktivnosti v seču (< 3 % skupnega odmerka) je bila iz matične spojine. Torej ima izločanje skozi ledvice le manjši pomen pri izločanju matične spojine.

Pokazalo se je, da je nevirapin induktor presnovnih encimov citokroma P450 v jetrih. Za farmakokinetiko samoindukcije je značilno približno 1,5- do 2-kratno povečanje navideznega očistka peroralnega nevirapina, ko zdravljenje z začetnim enkratnim odmerkom nadaljujemo dva do štiri tedne z odmerki po 200 do 400 mg na dan. Posledica samoindukcije je tudi ustrezno skrajšanje razpolovnega časa nevirapina v plazmi v končni fazi od približno 45 ur (enkratni odmerek) do približno 25 do 30 ur po večkratnem dajanju odmerkov po 200 do 400 mg na dan.

Ledvična okvara: Farmakokinetiko nevirapina so po enkratnem odmerku primerjali pri 23 bolnikih z blago ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min), zmerno ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) ali hudo motnjo ledvične funkcije ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ledvično okvaro ali ledvično boleznijo v končni fazi, ki je zahtevala dializo, ter pri 8 osebah z normalno ledvično funkcijo ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Ledvična okvara (blaga, zmerna in huda) ni pomembno spremenila farmakokinetike nevirapina. Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni, ki so se morali zdraviti z dializo, pa se je AUC nevirapina v enem tednu jemanja zmanjšala za 43,5 %. Prišlo je tudi do kopičenja nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov v plazmi. Rezultati kažejo, da lahko z dodatnim odmerkom po 200 mg zdravila Viramune po vsaki dializi uravnamo njen

učinek na očistek nevirapina. Bolnikom s CLcr \geq 20 ml/min odmerka nevirapina sicer ni treba prilagajati.

Jetrna okvara: Opravili so študijo stanja dinamičnega ravnovesja, v kateri je sodelovalo 46 bolnikov, ki so imeli:

blago (n = 17: ocena 1 do 2 po Ishaku),

zmerno (n = 20; ocena 3 do 4 po Ishaku)

ali hudo (n = 9; ocena 5 do 6 po Ishaku, Child-Pugh A pri 8 bolnikih, pri 1 bolniku ocene po Child-Pughu niso uporabili) jetrno fibrozo, ki je veljala kot merilo za jetrno okvaro.

Bolniki so v sklopu protiretrovirusnega zdravljenja prejeli zdravilo Viramune v odmerkih po 200 mg, dvakrat na dan, najmanj 6 tednov pred jemanjem vzorcev za farmakokinetičnim vzorčenjem. Srednje trajanje zdravljenja je bilo 3,4 leta. V tej študiji se farmakokinetična dispozicija nevirapina in petih oksidativnih presnovkov ni spremenila.

Toda pri približno 15 % bolnikov z jetrno fibrozo je bila koncentracija nevirapina pred naslednjim odmerkom večja od 9,000 ng/ml (2-kratna običajna srednja koncentracija pred naslednjim odmerkom). Bolnike z jetrno okvaro je treba skrbno spremljati, da bi odkrili znake toksičnosti zdravila.

Farmakokinetično študijo z enkratnim 200 mg odmerkom nevirapina so izvedli pri bolnikih z negativnim izvidom za HIV in z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4). Ugotovili so, da se je pri enem bolniku po Child-Pugh B in z ascitesom pomembno povečal AUC, kar kaže na nevarnost kopičenja nevirapina v sistemskem obtoku pri bolnikih s poslabšanim jetrnim delovanjem in ascitesom. Nevirapin ob večkratnem odmerjanju inducira svoje lastno presnavljanje, zato ta študija, v kateri so uporabili enkratno odmerjanje, ni pokazala vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko, kot se sicer dogaja ob večkratnem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Spol in starejši

V sklopu večdržavne študije 2NN so izvedli populacijsko farmakokinetično podštudijo, ki je zajela 1077 bolnikov, od tega 391 žensk. Pri ženskah je bil nevirapinov očistek za 13,8 % nižji kot pri moških. Razlika ne velja za klinično pomembno. Ker na nevirapinov očistek nista vplivala niti telesna masa niti indeks telesne mase (ITM), tudi vpliva spola ni bilo možno pojasniti s telesno velikostjo. Kaže, da se farmakokinetika nevirapina pri s HIV-1 okuženih odraslih s starostjo (v razponu od 19 do 68 let) ne spreminja in je enaka pri različnih rasah (črncih, prebivalcih latinskega izvora, belcih). Z nevirapinom niso izvajali specifičnih raziskav pri starejših bolnikih od 65 let.

Pediatrična populacija

Podatki o farmakokinetiki nevirapina so pridobljeni iz dveh glavnih virov: 48-tedenska študija pri otrocih iz Južne Afrike (BI 1100.1368), v kateri je sodelovalo 123 HIV-1-pozitivnih bolnikov, starih od 3 mesece do 16 let, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, in zbirne analize petih protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group), ki so zajeli 495 bolnikov, starih od 14 dni do 19 let.

Farmakokinetični podatki o 33 bolnikih (starostni razpon 0,77-13,7 leta) v intenzivni vzorčni skupini so pokazali, da se očistek nevirapina veča s starostjo, skladno s povečevanjem telesne površine. Po odmerjanju nevirapina dvakrat dnevno po 150 mg/m² (po dvotedenskem uvajanju z odmerki po 150 mg/m² vsak dan) je bila geometrična sredina koncentracije nevirapina ali njegova najmanjša srednja koncentracija 4 -6 µg/ml (ciljna glede na podatke za odrasle). Poleg tega so bile najmanjše koncentracije nevirapina pri obeh metodah primerljive.

Zbirna analiza protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) 245, 356, 366, 377 in 403 je omogočila ovrednotenje pri otrocih, mlajših od 3 mesecev (n = 17), ki so bili vključeni v študije PACTG. Koncentracije nevirapina v plazmi so bile v območju, ki so ga zasledili pri odraslih in pri ostali populaciji otrok, vendar je bilo njihovo nihanje med posameznimi bolniki večje, zlasti v drugem mesecu starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, ki bi se razlikovalo od tistega, ki so ga pokazale klinične raziskave. V raziskavah o kancerogenosti povzroča nevirapin pri podganah in miših tumorje na jetrih. Njihov pojav je najverjetneje povezan s tem, da je nevirapin močan induktor jetrnih encimov, in ne z genotoksičnimi učinki.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
laktoza (v obliki monohidrata)
povidon K25
natrijev karboksimetilškrob
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje za začetno zdravljenje:

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC) in aluminijaste folije (7 tablet v pretisnem omotu).
Škatle vsebujejo 2 pretisna trakova (14 tablet).

Pakiranja za vzdrževalno zdravljenje:

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC) in aluminijaste folije (10 tablet v pretisnem omotu). Škatle vsebujejo 6 ali 12 pretisnih omotov (60 ali 120 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. februar 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg nevirapina (v obliki hemihidrata).

Ena plastenka vsebuje 2,4 g nevirapina (v obliki hemihidrata) v 240 ml zdravila Viramune peroralna suspenzija.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml peroralne suspenzije vsebuje 150 mg saharoze, 162 mg sorbitola, 1,8 mg metilparahidroksibenzoata in 0,24 mg propilparahidroksibenzoata.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 g) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Bela do skoraj bela homogena suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Viramune je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indiciran za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok vseh starosti. (glejte poglavje 4.2).

Večina izkušenj z zdravilom Viramune izvira iz kombiniranega dajanja z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI). Izbira zdravila, ki ga bomo uporabili po zdravilu Viramune, mora temeljiti na kliničnih izkušnjah in preskusu odpornosti (glejte poglavje 5.1.).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Viramune lahko dajejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Bolniki, 16-letni in starejši

Priporočeni odmerek zdravila Viramune je 20 ml (200 mg) peroralne suspenzije 1-krat na dan prvih 14 dni (tako uvajalno obdobje je treba upoštevati, ker so ugotovili, da zmanjša pogostnost izpuščaja), nato 20 ml (200 mg) peroralne suspenzije 2-krat na dan, v kombinaciji z najmanj dvema dodatnima protivirusnima zdraviloma.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v tabletah po 200 mg za bolnike, stare 16 let in starejše, ali za starejše otroke, zlasti mladostnike, s telesno maso 50 kg ali več ali telesno površino nad 1,25 m².

Če se bolnik na pozabljeni odmerek spomni v 8 urah po tem, ko bi ga moral vzeti, naj ga vzame čim prej. Če bolnik pozabi vzeti odmerek in je preteklo že več kot 8 ur, naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času.

Navodila o načinu dajanja zdravila

Bolnikom, pri katerih se med 14-dnevnim uvajalnim obdobjem z odmerki po 200 mg na dan (4 mg/kg na dan ali 150 mg/m² na dan pri otrocih) pojavi izpuščaj, odmerka zdravila Viramune ne smemo povečati, dokler izpuščaj ne mine. Posamezna mesta z izpuščajem je treba natančno opazovati (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z 200 mg odmerkom enkrat na dan sme trajati največ 28 dni, nato je treba poiskati alternativni način zdravljenja, zaradi uporabe majhnega odmerka zdravila in s tem možnega tveganja za razvoj odpornosti.

Bolniki, ki prekinejo jemanje nevirapina za več kot 7 dni, ga morajo nadaljevati po priporočeni shemi odmerjanja in upoštevati dvotedensko uvajalno obdobje.

Pojavijo se lahko toksični učinki, zaradi katerih je treba zdravljenje z zdravilom Viramune prekiniti, (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Nevirapina niso posebej preskušali pri bolnikih nad 65 let.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično disfunkcijo, ki se zdravijo z dializo, priporočamo dodaten odmerek nevirapina po 200 mg po vsaki dializi. Bolnikom s CLcr \geq 20 ml/min odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavje 5.2.

Jetrna okvara

Nevirapina ne smemo dajati bolnikom s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C, glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Skupni dnevni odmerek pri nobenem bolniku ne sme preseči 400 mg. Zdravilo Viramune otrokom odmerjamo glede na telesno površino ali telesno maso na naslednji način: Priporočeni peroralni odmerek za otroke vseh starosti, določen na podlagi telesne površine po Mostellerjevi formuli je 150 mg/m² enkrat na dan, dva tedna, nato sledi odmerjanje 150 mg/m² dvakrat na dan.

Izračun volumna zdravila Viramune® (50 mg/5 ml) peroralna suspenzija potrebnega za odmerjanje pri otrocih, določen na podlagi telesne površine 150 mg/m²:

Razpon telesne površine (m ²)	Volumen (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

Mostellerjeva formula:
$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}}{3600}}$$

Na podlagi telesne mase določeni odmerek za otroke do 8. leta starosti je 4 mg/kg enkrat na dan, dva tedna, nato sledi odmerjanje 7 mg/kg dvakrat na dan. Za otroke, stare 8 let in starejše, je priporočeni odmerek 4 mg/kg enkrat na dan, dva tedna, nato sledi odmerjanje 4 mg/kg dvakrat na dan.

Izračun volumna zdravila Viramune® (50 mg/5 ml) peroralna suspenzija potrebnega za odmerjanje pri otrocih po dvotedenskem uvajalnem obdobju:

Razpon telesne mase (kg) za bolnike <8 let starosti, ki prejemajo na podlagi telesne mase odmerke po 7 mg/kg	Razpon telesne mase (kg) za bolnike ≥ 8 let starosti, ki prejemajo na podlagi telesne mase odmerke po 4 mg/kg	Volumen (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

Vsem bolnikom, mlajšim od 16 let, ki prejemajo peroralno suspenzijo Viramune, je treba pogosto preverjati telesno maso ali telesno površino, da bi ugotovili, ali je treba odmerek ponovno prilagoditi.

Navodila o načinu dajanja zdravila

Pomembno je, da vzame bolnik vso odmerjeno količino peroralne suspenzije Viramune. Pri tem je v pomoč brizga za dajanje. Če uporabimo drugačen pripomoček za odmerjanje (npr. merilno posodico ali malo žlico za večje odmerke), ga moramo temeljito splakniti z vodo in bolniku dati tudi to tekočino. Zdravilo Viramune lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ponovno dajanje bolnikom, pri katerih je bilo treba zdravljenje z njim dokončno ukiniti zaradi hudega izpuščaja, izpuščaja s sočasnimi splošnimi simptomi, preobčutljivostnih reakcij ali klinične oblike hepatitisa zaradi nevirapina.

Bolniki s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) in tisti, ki so pred zdravljenjem imeli raven aspartat-aminotransferaze (ASAT) ali alanin-aminotransferaze (ALAT) > 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti, dokler se njuna začetna vrednost ne stabilizira na < 5-kratni zgornji meji normalne vrednosti.

Ponovno dajanje bolnikom, ki so imeli raven ASAT ali ALAT med prejšnjim zdravljenjem z nevirapinom > 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti in pri katerih so se motnje jetrne funkcije ob ponovnem dajanju nevirapina ponovile (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko zmanjšajo koncentracijo nevirapina v plazmi in njegove klinične učinke (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Viramune smemo uporabljati samo hkrati z najmanj dvema drugima protivirusnima zdraviloma (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Viramune ne smemo uporabljati kot edino aktivno protiretrovirusno zdravilo, ker se je pokazalo, da se pri monoterapiji s katerikoli protiretrovirusnim zdravilom razvije virusna odpornost.

Prvih 18 tednov zdravljenja z nevirapinom je kritično obdobje, v katerem moramo bolnike skrbno spremljati, da bi lahko odkrili morebitne hude in življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)) in resen hepatitis oz. jetrno odpoved. Nevarnost jetrnih in kožnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Toda ogroženost zaradi jetrnih dogodkov traja še po tem obdobju, zato je še potrebno nadaljnje pogosto spremljanje. Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 ($> 250/\text{mm}^3$ pri odraslih ženskah in $> 400/\text{mm}^3$ pri odraslih moških) na začetku zdravljenja z nevirapinom povečano tveganje neželenih učinkov na jetra, če imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1 RNA – tj. če je ob uvajanju nevirapina koncentracija ≥ 50 kopij/ml. Ker so v nadzorovanih in nenadzorovanih raziskavah poročali o resni in življenjsko nevarni hepatotoksičnosti pretežno pri bolnikih z virusnim bremenom s HIV-1 50 kopij/ml ali večjim, ne smemo uvesti nevirapin pri odraslih ženskah s številom celic CD4 nad 250 celic/ mm^3 in odraslih moških s številom celic CD4 nad 400 celic/ mm^3 , in izmerljivo ravnijo HIV-1 RNA v plazmi razen, če je korist zdravljenja večja od njegovega tveganja. V nekaterih primerih se je jetrna okvara povečala kljub ukinitvi zdravljenja. Bolniki, pri katerih se razvijejo znaki ali simptomi hepatitisa, huda kožna reakcija ali preobčutljivostne reakcije, morajo prenehati jemati nevirapin, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Po hudih jetrnih, kožnih ali preobčutljivostnih reakcijah nevirapina ne smemo ponovno uvesti (glejte poglavje 4.3).

Natančno je treba upoštevati navodila o odmerjanju, zlasti 14-dnevno uvajalno obdobje (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se (pretežno prvih 6 tednov zdravljenja) pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi s smrtnim izidom. Gre za primere Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in preobčutljivostnih reakcij, za katere so bili značilni izpuščaji, splošni simptomi in prizadetost visceralnih organov. Zato je treba bolnike prvih 18 tednov zdravljenja skrbno spremljati in natančno opazovati, če se pojavi izoliran izpuščaj.

Nevirapin moramo dokončno ukiniti vsem bolnikom, pri katerih so se pojavili hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih (npr. vročini, mehurčkih, lezijah v ustni votlini, konjunktivitisu, obraznem edemu, mišičnih ali sklepnih bolečinah ali splošnem slabem počutju), vključujoč Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo. Nevirapin je treba trajno ukiniti tudi vsem bolnikom, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija (z izpuščajem in splošnimi simptomi ob hkratni prizadetosti visceralnih organov, npr. hepatitisu, eozinofiliji, granulocitopeniji in motnjah ledvične funkcije); glejte poglavje 4.4.

Dajanje večjih od priporočenih odmerkov nevirapina lahko poveča pogostnost in resnost kožnih reakcij, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z nevirapinom pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opažali rabdomiolizo.

Pokazalo se je, da sočasna uporaba prednizona (40 mg na dan prvih 14 dni zdravljenja z zdravilom Viramune) ne zmanjša pogostnosti izpuščaja, ki ga povzroča nevirapin, možno pa je, da je povezana s povečano pogostnostjo in resnostjo izpuščaja prvih 6 tednov zdravljenja z nevirapinom.

Znanih je nekaj dejavnikov tveganja za razvoj resnih kožnih reakcij, med njimi neupoštevanje začetnega odmerjanja po 200 mg na dan (4 mg/kg ali 150 mg/m² pri otrocih) v uvajalnem obdobju zdravljenja in daljši odlog od pojava prvih simptomov do obiska zdravnika. Kaže, da je tveganje pojava izpuščaja pri ženskah večje kot pri moških ne glede na to, ali prejemajo zdravljenje, ki vključuje nevirapin, ali takšno, ki ga ne vsebuje.

Bolnikom je treba povedati, da je glavni toksični pojav pri nevirapinu izpuščaj. Svetovati jim je treba, naj zdravnika obvestijo o vsakem izpuščaju in ob pojavu začetnih simptomov ne odlagajo obiska pri

zdravniku. Izpuščaj, ki je povezan z nevirapinom, se večinoma pojavi v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja. Da bi ga odkrili, moramo v tem obdobju bolnike skrbno opazovati. Povedati jim moramo, da odmerka ne smemo povečati, če se med dvotedenskim uvajalnim obdobjem pojavi kakršenkoli izpuščaj, vse dokler le-ta ne mine. Zdravljenje z 200 mg odmerkom enkrat na dan sme trajati največ 28 dni, nato je treba poiskati alternativni način zdravljenja, zaradi uporabe majhnega odmerka zdravila in s tem možnega tveganja za razvoj odpornosti. Skrbno spremljanje otrok je posebno pomembno, zlasti prvih 18 tednov zdravljenja, ker je pri njih manj verjetno kot pri odraslih, da bodo opazili kožne reakcije ali o njih obvestili zdravnika.

Bolniki, pri katerih se pojavi hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih, kot so vročina, pojav mehurčkov, lezije v ustni votlini, konjunktivitis, obrazni edem, mišične ali sklepne bolečine ali splošno slabo počutje, morajo zdravljenje prekiniti, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Pri teh bolnikih zdravljenja z nevirapinom ne smemo ponoviti.

Bolnikom, pri katerih sumimo, da imajo z nevirapinom povezan izpuščaj, moramo opraviti preiskave jetrne funkcije. Vsem z zmerno ali močno povečanimi vrednostmi (ASAT ali ALAT > 5-kratna zgornja mejna normalna vrednost) pa moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hkratnimi splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgiya, mialgiya in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija, in motnje ledvične funkcije, moramo nevirapin trajno ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Jetrne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se pojavili hudi in življenjsko nevarni toksični učinki na jetra, tudi fulminantni hepatitis s smrtnim izidom. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika natančno spremljati. Nevarnost jetrnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Tveganje je možno tudi po tem obdobju, zato moramo zdravljenje ves čas spremljati s pogostimi pregledi.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z nevirapinom pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opažali rabdomiolizo.

Povečana raven ASAT ali ALAT na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejo normalne laboratorijske vrednosti ali sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C ali oboje na začetku protivirusnega zdravljenja sta na splošno povezani z večjim tveganjem neželenih učinkov na jetra med protivirusnim zdravljenjem, tudi s takšnim, v sklopu katerega je nevirapin.

Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 na začetku zdravljenja z nevirapinom je pri prvič zdravljenih bolnikih povečano tveganje neželenih jetrnih dogodkov. Pri ženskah je tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov z nevirapinom, ki jih pogosto spremlja izpuščaj, trikrat večje kot pri moških (5,8 % proti 2,2 %), pri prvič zdravljenih bolnikih obeh spolov, ki imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1RNA in pri bolnikih z večjim številom celic CD4 je na začetku zdravljenja z nevirapinom povečano tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov. V retrospektivnem pregledu, ki je večinoma zajel bolnike z virusnim bremenom s HIV-1 v plazmi 50 kopij/ml ali več, je bilo pri ženskah s številom celic CD4 > 250 celic/mm³ tveganje simptomatskih neželenih jetrnih dogodkov 12-krat večje kot pri ženskah s številom celic CD4 < 250 celic/mm³ (11,0 % v primerjavi z 0,9 %). Povečano tveganje so zasledili tudi pri moških z izmerljivo ravnijo HIV-1 RNA v plazmi in s številom celic CD4 > 400 celic/mm³ (6,3 % proti 1,2 % pri moških s številom celic CD4 < 400 celic/mm³). Pri bolnikih z nedoločljivim virusnim bremenom v plazmi (tj. < 50 kopij/ml) ni bilo povečano tveganje toksičnosti, ki je povezano z mejnim številom celic CD4.

Bolnikom je treba povedati, da so jetrne reakcije pomemben toksični pojav ob nevirapinu, zaradi katerega je prvih 18 tednov treba skrbno spremljati zdravljenje. Poučiti jih je treba, da morajo ob pojavu simptomov, ki kažejo na hepatitis, nevirapin prenehati jemati, in da je potrebna takojšnja

zdravniška ocena njihovega zdravstvenega stanja, ki mora vključevati tudi preiskave jetrnega delovanja.

Spremljanje jetrne funkcije

Klinične kemijske preglede, ki zajemajo jetrne preiskave, je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z nevirapinom in v ustreznih razmikih med zdravljenjem.

Za nevirapin poročajo o nenormalnih izvidih preiskav jetrne funkcije, o nekaterih v prvih tednih zdravljenja.

Pogosto opisujejo nesimptomatično povečanje jetrnih encimov, ki pa ni vedno kontraindikacija za nevirapin. Nesimptomatično povečanje gama-glutamyltransferaze (GGT) ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja.

Preiskave jetrne funkcije je treba narediti vsaka dva tedna prva dva meseca zdravljenja, po tretjem mesecu in nato redno. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatitis ali preobčutljivost ali oboje, moramo pregledati delovanje jeter.

Če je raven ASAT ali ALAT pred zdravljenjem ali med njim povečana na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejno vrednost, je treba jetrne preiskave ob rednih kontrolnih pregledih opravljati pogosteje. Nevirapina ne smemo dajati bolnikom, ki imajo pred zdravljenjem raven ASAT ali ALAT > 5 -kratne zgornje laboratorijske mejne vrednosti, dokler se začetna raven ASAT/ALAT ne stabilizira na < 5 -kratno zgornjo mejno vrednost (glej poglavje 4.3).

Zdravniki in bolniki morajo biti pozorni na prodromske znake ali izvide, ki kažejo na hepatitis, kot so anoreksija, slabost, zlatenica, bilirubinurija, aholično blato, hepatomegalija ali občutljivost jeter. Bolnike je treba poučiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če se pojavijo.

Če se raven ASAT ali ALAT med zdravljenjem poveča na > 5 -kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, moramo zdravljenje z nevirapinom nemudoma ukiniti. Če se raven ASAT ali ALAT zmanjša na začetne vrednosti in bolnik ni imel kliničnih znakov ali simptomov hepatitisa, izpuščaja, splošnih simptomov ali drugih izvidov, ki kažejo na motnje delovanja organov, lahko nevirapin ponovno uvedemo, o čemer presodimo za vsakega posamezno, in ga dajemo po shemi za začetno odmerjanje po 200 mg/dan 14 dni, nato 400 mg na dan. V tem primeru je treba jetrno funkcijo spremljati pogosteje. Če se motnje jetrne funkcije ponovijo, moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi klinična oblika hepatitisa z anoreksijo, slabostjo, bruhanjem in zlatenico IN nenormalnimi laboratorijskimi izvidi (zmernimi ali hudimi spremembami v jetrni funkciji (razen GGT), moramo nevirapin trajno ukiniti. Zdravila Viramune ne smemo ponovno dajati bolnikom, katerim smo ga morali dokončno ukiniti zaradi klinične oblike hepatitisa, ki jo je povzročil nevirapin.

Jetрна bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Viramune pri bolnikih s hujšimi jetrnimi motnjami nista bili dokazani. Zdravilo Viramune je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo, da moramo biti previdni, kadar dajemo nevirapin bolnikom z zmerno jetrno disfunkcijo (Child-Pugh C). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, spremlja povečano tveganje hudih neželenih učinkov na jetra, ki so lahko tudi smrtno nevarni. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju zaradi hepatitisa B ali C poglejte tudi ustrezno informacijo o zdravilih, ki jih zanj uporabljamo.

Bolniki z obstoječo motnjo jetrne funkcije, tudi kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protivirusnim zdravljenjem pogosteje moteno jetrno delovanje, zato jih je treba

spremljati v skladu s standardno prakso. Če pri njih zasledimo znake poslabšanja jetrne bolezni, moramo presoditi o prekinitvi ali ukinitvi tega zdravljenja.

Druga opozorila

Profilaksa po izpostavljenosti okužbi: pri posameznih osebah, ki sicer niso bile okužene s HIV, a so prejele več odmerkov zdravila Viramune v sklopu profilakse po izpostavljenosti okužbi, kar sicer ni odobrena uporaba, so poročali o resnih toksičnih učinkih na jetra, tudi o jetrni odpovedi, zaradi katere je bila potrebna transplantacija. V tem primeru za zdravilo Viramune niso opravili specifične raziskave o profilaktični uporabi po izpostavljenosti okužbi, zlasti ne glede na trajanje takšnega zdravljenja, ter je zato taka uporaba močno odsvetovana.

Kombinirano zdravljenje z nevirapinom ni kurativna oblika zdravljenja s HIV-1 okuženih bolnikov; še nadalje lahko zbolevalo za boleznimi, povezanimi z napredovano okužbo s HIV-1, tudi oportunističnimi okužbami.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, ne smejo uporabljati hormonskih metod za preprečevanje zanositve, razen depo-medroksiprogesteron acetata (DMPA), kot edino metodo kontracepcije, ker lahko nevirapin zmanjša njihovo koncentracijo v plazmi. Iz tega razloga in zato, da bi zmanjšali nevarnost prenosa HIV, priporočamo uporabo mehanske kontracepcije (npr. kondoma). Pri uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja v pomenopavzi, je treba med jemanjem nevirapina spremljati njihov terapevtski učinek.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Take spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so zdravilo Viramune povezovali s povečanjem HDL holesterola in splošnim izboljšanjem razmerja med skupnim holesterolom in HDL holesterolom. Ker pa niso opravili specifičnih študij, klinični pomen teh izsledkov ni znan. Poleg tega se ni pokazalo, da bi zdravilo Viramune povzročalo motnje glukoze.

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Farmakokinetični podatki kažejo, da sočasna uporaba rifampicina in nevirapina ni priporočljiva. Odsvetovano je tudi kombiniranje zdravila Viramune z naslednjimi spojinami: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (v kombinaciji z

ritonavirjem), fosamprenavir (če ga ne dajemo hkrati z majhnimi odmerki ritonavirja) (glejte poglavje 4.5).

Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

Preobčutljivost

Saharoza: Zdravilo Viramune peroralna suspenzija vsebuje 150 mg saharoze v mililitru. Bolniki z redkim, dednim neprenašanjem fruktoze, malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze zdravila ne smejo jemati.

Sorbitol: Zdravilo Viramune peroralna suspenzija vsebuje 162 mg sorbitola v mililitru. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Metil- in propilparahidroksibenzoat: Zdravilo Viramune peroralna suspenzija vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijsko reakcijo (ki je lahko zapoznela).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nevirapin je induktor CYP3A in lahko tudi CYP2B6. Indukcija je največja 2 do 4 tedne po začetku zdravljenja z več odmerki.

Pri sočasnem dajanju z nevirapinom se lahko v plazmi zmanjša koncentracija spojin z isto potjo presnavljanja. Priporočamo skrbno spremljanje terapevtskega učinka zdravil, ki se presnavljajo prek P450, kadar jih bolnik jemlje v kombinaciji z nevirapinom.

Hrana, antacidi ali zdravila, ki so izdelana z alkalnim puferskim sredstvom, ne vplivajo na absorpcijo nevirapina.

Podatki o interakcijah so povsod, kjer so bili dosegljivi, navedeni kot geometrične srednje vrednosti z 90-odstotnim intervalom zaupanja (90-odstotni IZ). ND = ni določeno, ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni učinka

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno dajanje
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusna zdravila		
<i>NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)</i>		
Didanozin 100-150 mg 2-krat na dan	AUC didanozina ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} didanozina ND C _{max} didanozina ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Emtricitabin	Emtricitabin ni zaviralec človeških encimov CYP450.	Viramune in emtricitabin lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Abakavir	Abakavir ni zaviral izoform citokroma P450 v človeških jetrnih mikrosomih.	Viramune in abakavir lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Lamivudin 150 mg 2-krat na dan	Ni sprememb navideznega očistka lamivudina in volumna porazdelitve, kar kaže, da nevirapin nima indukcijskega učinka na očistek lamivudina.	Lamivudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Stavudin: 30/40 mg 2-krat na dan	AUC stavudina ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stavudina ND C _{max} stavudina ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi so bile ravni nespremenjene.	Stavudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tenofovir 300 mg na dan	Ravni tenofovirja v plazmi ostanejo med sočasnim dajanjem z nevirapinom nespremenjene. Raven nevirapina v plazmi se pri sočasnem dajanju tenofovirjem ni spremenila.	Tenofovir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Zidovudin 100-200 mg 3-krat na dan	AUC zidovudina ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} zidovudina ND C _{max} zidovudina ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin ni vplival na njegovo farmakokinetiko.	Zidovudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov. Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
Efavirenz 600 mg na dan	AUC efavirenza ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} efavirenza ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} efavirenza ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Sočasnega dajanja efavirenza in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4), ker se toksični učinki seštevajo in v primerjavi z dajanjem enega ali drugega NNRTI samega ni dodatne koristi (za rezultate študije 2NN glejte poglavje 5.1).
Etravirin	Pri sočasni uporabi etravirina in nevirapina se lahko pomembno zmanjša koncentracija etravirina v plazmi in izgubi njegov terapevtski učinek.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Rilpivirin	Interakcij niso raziskali.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
PI (zaviralci proteaze)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg na dan 400/100 mg na dan	<u>atazanavir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} atazanavirja/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>atazanavir/r 400/100 mg</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} atazanavirja/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v primerjavi s 300/100 mg brez nevirapina) AUC nevirapina ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} nevirapina ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} nevirapina ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Sočasnega dajanja atazanavirja z ritonavirjem in zdravila Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2-krat na dan	AUC darunavirja ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} darunavirja ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} darunavirja ↑ 1,40 (1,14-1,73) AUC nevirapina ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} nevirapina ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} nevirapina ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir in Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

Fosamprenavir 1400 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} amprenavirja ↓ 0,65 (0,49-0,85) C _{max} amprenavirja ↓ 0,75 (0,63-0,89) AUC nevirapina ↑ 1,29 (1,19-1,40) C _{min} nevirapina ↑ 1,34 (1,21-1,49) C _{max} nevirapina ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Če fosamprenavirja ne dajemo hkrati z ritonavirjem, sočasne uporabe fosamprenavirja in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
Fosamprenavir/ritona-vir 700/100 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↔ 0,89 (0,77-1,03) C _{min} amprenavirja ↓ 0,81 (0,69-0,96) C _{max} amprenavirja ↔ 0,97 (0,85-1,10) AUC nevirapina ↑ 1,14 (1,05-1,24) C _{min} nevirapina ↑ 1,22 (1,10-1,35) C _{max} nevirapina ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2-krat na dan	Odrasli bolniki : <u>Pri HIV pozitivnih odraslih:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Pri kombiniranju z zdravilom Viramune priporočajo povečanje odmerka lopinavirja z ritonavirjem do 533/133 mg (4 kapsule) ali 500/125 mg (5 tablet po 100/25 mg) 2-krat na dan ob jedi. Odmerka zdravila Viramune ni treba prilagoditi, če ga dajemo hkrati z lopinavirjem..
Lopinavir/ritonavir (peroralna raztopina) 300/75 mg/m ² 2-krat na dan	<u>Otroci:</u> AUC lopinavirja ↓ 0,78 (0,56-1,09) C _{min} lopinavirja ↓ 0,45 (0,25-0,82) C _{max} lopinavirja ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri otrocih je potrebno presoditi o povečanju odmerjanja kombinacije lopinavirja in ritonavirja na 2-krat 300 mg/m ² in 75 mg/m ² ob jedi, kadar jo uporabljamo v kombinaciji z zdravilom Viramune, zlasti pri bolnikih, pri katerih sumimo na zmanjšano občutljivost za kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.
Ritonavir 600 mg 2-krat na dan	AUC ritonavirja ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} ritonavirja ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} ritonavirja ↔ 0,93 (0,78-1,07) Navirapin: Sočasno dajanje ritonavirja ne povzroči nikakršne klinično pomembne spremembe ravni nevirapina v plazmi.	Ritonavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Sakvinavir/ritonavir	Manjše število podatkov, ki so na voljo o uporabi mehkih želatinskih kapsul sakvinavirja ob sočasnem jemanju ritonavirja, ne kaže na klinično pomembno interakcijo med sakvinavirjem ob sočasnem jemanju ritonavirja in nevirapina.	Sakvinavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2-krat na dan	Specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Omejeni podatki iz raziskave faze IIa pri bolnikih okuženih s HIV kažejo na klinično nepomembno 20-odstotno zmanjšanje C _{min} TPV.	Tipranavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

Fuzijski zaviralci (zaviralci zlitja)		
Enfuvirtid	Glede na presnovno pot med enfuvirtidom in nevirapinom ni pričakovati klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med enfuvirtidom in nevirapinom.	Enfuvirtid in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Maravirok 300 mg na dan	AUC maraviroka ↔ 1,01 (0,6 -1,55) C _{min} maraviroka ND C _{max} maraviroka ↔ 1,54 (0,94-2,52) v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi Nevirapinovi koncentracij niso merili. Ni pričakovanega vpliva.	Maravirok in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Zaviralci integraze		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcija ni raziskana. Kobicistat je zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A, ki znatno zavira jetrne encime in tudi druge presnovne poti. Pri sočasnem dajanju bi se verjetno spremenile ravni kobicistata in zdravila Viramune v plazmi.	Sočasno dajanje zdravila Viramune in elvitegravirja v kombinaciji s kobicistatom je odsvetovano (glejte poglavje 4.4).
Raltegravir 400 mg 2-krat na dan	Ni kliničnih podatkov. Zaradi raltegravirjeve presnovne poti predvidoma ne prihaja do interakcije.	Raltegravir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Antibiotiki		
Klaritromicin 500 mg 2-krat na dan	AUC klaritromicina ↓ 0,69 (0,62-0,76) C _{min} klaritromicina ↓ 0,44 (0,30-0,64) C _{max} klaritromicina ↓ 0,77 (0,69-0,86) AUC klaritromicinovega presnovka 14-OH ↑ 1,42 (1,16-1,73) C _{min} klaritromicinovega presnovka 14-OH ↔ 0 (0,68-1,49) C _{max} klaritromicinovega presnovka 14-OH ↑ 1,47 (1,21-1,80) AUC nevirapina ↑ 1,26 C _{min} nevirapina ↑ 1,28 C _{max} nevirapina ↑ 1,24 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi	Izpostavljenost klaritromicina se je pomembno zmanjšala, izpostavljenost presnovku 14-OH pa povečala. Ker je klaritromicinov aktivni presnovek zmanjšal delovanje proti kompleksu <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , se skupno delovanje proti povzročitelju lahko spremeni. Presoditi je treba o uporabo alternativnih zdravil namesto klaritromicina, na primer azitromicina. Priporočeno je natančno spremljanje zaradi odkrivanja jetrnih sprememb.
Rifabutin 150 ali 300 mg na dan	AUC rifabutina ↑ 1,17 (0,98-1,40) C _{min} rifabutina ↔ 1,07 (0,84-1,37) C _{max} rifabutina ↑ 1,28 (1,09-1,51) AUC presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,24 (0,84-1,84) C _{min} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,22 (0,86-1,74) C _{max} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,29 (0,98-1,68)	Ni pomembnega učinka na srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov rifabutina in zdravila Viramune. Rifabutin in zdravilo Viramune lahko dajemo brez prilagajanja odmerkov. Toda zaradi velike razlike med bolniki se lahko pri nekaterih močno poveča izpostavljenost rifabutinu, kar poveča nevarnost njegovih toksičnih učinkov. Zato je pri sočasnem dajanju potrebna previdnost.

	Poročali so o klinično nepomembnem povečanju navideznega očistka nevirapina (za 9 %) v primerjavi s prejšnjimi kontrolnimi podatki.	
Rifampicin 600 mg na dan	AUC rifampicina ↔ 1,11 (0,96-1,28) C _{min} rifampicina ND C _{max} rifampicina ↔ 1,06 (0,91-1,22) AUC nevirapina ↓ 0,42 C _{min} nevirapina ↓ 0,32 C _{max} nevirapina ↓ 0,50 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi	Rifampicina in zdravilo Viramune ni priporočljivo dajati sočasno. (glejte poglavje 4.4). Zdravniki, ki zdravijo bolnike s sočasno tuberkulozo in v sklopu zdravljenja uporabljajo zdravilo Viramune, lahko presodijo o sočasnem dajanju z rifabutinom.
Antimikotiki		
Flukonazol 20 mg na dan	AUC flukonazola ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} flukonazola ↔ 0,93 (0,86-1,01) C _{max} flukonazola ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin: izpostavljenost: ↑ 100 % v primerjavi s prejšnjimi podatki, ki so veljali za samostojno uporabo nevirapina.	Zaradi nevarnosti povečane izpostavljenosti zdravilu Viramune moramo biti pri sočasnem dajanju teh zdravil previdni in bolnike skrbno spremljati.
Itrakonazol 200 mg na dan	AUC itrakonazola ↓ 0,39 C _{min} itrakonazola ↓ 0,13 C _{max} itrakonazola ↓ 0,62 Nevirapin: farmakokinetični parametri nevirapina se niso pomembno spremenili.	Pri sočasnem dajanju teh zdravil je treba presoditi o povečanju intrakonazolovega odmerka.
Ketokonazol 400 mg na dan	AUC ketokonazola ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} ketokonazola ND C _{max} ketokonazola ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: raven v plazmi: ↑ 1,15-1,28 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi.	Sočasnega dajanja ketokonazola in zdravilo Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA KRONIČNI HEPATITIS B IN C		
Adefovir	Izsledki raziskav <i>in vitro</i> so pokazali, da ima adefovir šibak antagonistični učinek na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili in zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Adefovir ni vplival na nobeno od pomembnih izooblik CYP, za katere je znano, da pri človeku sodelujejo v presnovi zdravil, izloča pa se skozi ledvice. Klinično pomembne interakcije med zdraviloma ni pričakovati.	Adefovir in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Entekavir	Entekavir ni substrat, induktor ali zaviralec encimov citokroma P450 (CYP450). Glede na presnovno pot entekavirja ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Entekavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.

Interferoni (pegilirana interferona alfa 2a in alfa 2b)	Interferoni nimajo znanega učinka na CYP 3A4 ali 2B6. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Interferone in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Ribavirin	Izsledki raziskav in vitro so pokazali šibak antagonistični učinek ribavirina na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili, zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450; iz raziskav o toksičnosti pa ni dokazov, ki bi kazali, da ribavirin inducira jetrne encime. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Ribavirin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Telbivudin	Telbivudin ni substrat, induktor ali zaviralec encimskega sistema citokroma P450 (CYP450). Glede na presnovno pot telbivudina ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Telbivudin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: ni pomembnejšega vpliva na cimetidinove farmakokinetične parametre. C_{\min} nevirapina \uparrow 1,07	Cimetidin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
ANTITROMBOTIKI		
Varfarin	Medsebojno delovanje nevirapina in antitrombotika varfarina je kompleksno. Pri sočasni uporabi je možno podaljšanje in skrajšanje časa strjevanja.	Natančno je treba spremljati antikoagulacijo.
KONTRACEPTIVI		
Depo medroksiprogesteron acetat (DMPA), 150 mg vsake 3 mesece	AUC DMPA \leftrightarrow C_{\min} DMPA \leftrightarrow C_{\max} DMPA \leftrightarrow AUC nevirapina \uparrow 1,20 C_{\max} nevirapina \uparrow 1,20	Pri sočasnem dajanju Viramuna se zaviralni učinki DMPA na ovulacijo niso spremenili. DMPA in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilaganja odmerkov.
Etinilestradiol (EE), 0,035 mg	AUC EE \downarrow 0,80 (0,67-0,97) C_{\min} EE ND C_{\max} EE \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)	Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, hormonskih metod kontracepcije ne smejo uporabljati kot edino metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost ustreznih odmerkov hormonskih kontraceptivov (za peroralno jemanje ali druge načine uporabe) v kombinaciji z zdravilom Viramune, razen DMPA, nista raziskani.
Noretindron (NET) 1,0 mg na dan	AUC NET \downarrow 0,81 (0,70-0,93) C_{\min} NET ND C_{\max} NET \downarrow 0,84 (0,73-0,97)	

ANLGETIKI/ OPIOIDI		
Metadon, individualni odmerki	AUC metadona ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} metadona ND C _{max} metadona ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Bolnike na metadonu, pri katerih uvedemo zdravljenje z zdravilom Viramune, je treba spremljati, da bi odkrili znake odtegnitve, in odmerki metadona ustrezno prilagoditi.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
Šentjanževka	Serumsko raven nevirapina lahko zmanjša sočasna uporaba zeliščnega pripravka iz šentjanževke (<i>Hypericum perforatum</i>). To je posledica indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo, ali transportnih beljakovin ali obojih, ki jo povzročata šentjanževka.	Zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, in zdravila Viramune ne smemo dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Če bolnik že jemlje šentjanževko, je treba preveriti raven nevirapina in po možnosti virusa, bolnik pa naj jo preneha jemati. Raven nevirapina se lahko po ukinitvi šentjanževke poveča. Odmerek zdravila Viramune je včasih treba prilagoditi. Indukcija lahko traja najmanj dva tedna po prekinitvi jemanja šentjanževke.

Drugi podatki:

Nevirapinovi presnovki: raziskave, v katerih so uporabili človeške jetrne mikrosome, so pokazale, da na nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov ne vplivajo dapson, rifabutin, rifampicin in kombinacija trimetoprima in sulfametoksazola. Ketokonazol in eritromicin sta nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov pomembno zavirala.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi peroralnih kontraceptivov ne smejo uporabljati kot edine metode za nadzor rojstev, ker lahko nevirapin zmanjša njihovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Razpoložljivi podatki pri nosečnicah ne kažejo na anomalije ali okvare pri zarodku oziroma novorojenčku zaradi toksičnosti. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. V raziskavah o vplivu na razmnoževanje, ki so jih izvajali pri brejih podganah in kuncih, niso odkrili zaznavne teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Na voljo ni ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav pri nosečnicah. Nosečnicam moramo nevirapin predpisovati previdno (glejte poglavje 4.4). Ker je hepatotoksičnost pogostejša pri ženskah s številom celic CD4 nad 250 celic/mm³ in izmerljivo ravnijo HIV-1 RNA v plazmi (50 ali več kopij/ml), je treba ta stanja pri odločitvi o zdravljenju upoštevati (glejte poglavje 4.4). Na voljo ni dovolj dokazov za trditev, da odsotnost povečanega tveganja za toksičnost pri že zdravljenih ženskah, ki imajo ob uvedbi nevirapina neizmerljivo virusno breme (manj kot 50 kopij/ml HIV-1 v plazmi) in število celic CD4 nad 250 celic/mm³ velja tudi za nosečnice. V vseh raziskavah z naključno izbiro preizkušank, v katerih so proučevali prav ta pojav, so nosečnice izključili, poleg tega je bilo število nosečnic premajhno tudi v kohortnih raziskavah in pri metaanalizah.

Dojenje

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

V raziskavah o vplivu na sposobnost razmnoževanja so pri podganah zasledili manjšo plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih raziskav o sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev ni na voljo. Bolnikom je treba povedati, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Viramune pojavijo neželeni učinki, na primer utrujenost. Priporočati je treba previdnost pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev. Če bodo bolniki utrujeni, se morajo izogibati dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki o katerih so najpogosteje poročali v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Viramune, so bili v vseh kliničnih študijah izpuščaj, alergijske reakcije, hepatitis, nenormalni jetrni izvidi, slabost, bruhanje, driska, trebušna bolečina, utrujenost, vročina, glavobol in mialgija.

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet kažejo, da so najresnejši neželeni učinki Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, hude oblike hepatitisa/jetрна odpoved in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, za katere sta značilna izpuščaj s splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgiya, mialgija in limfadenopatija, in prizadetost visceralnih organov, ki se kaže kot hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije. Prvih 18 tednov je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročila navajajo naslednje neželene učinke, ki so lahko vzročno povezani z dajanjem zdravila Viramune. Ocena pogostnosti temelji na zbirnih podatkih iz kliničnih študij o neželenih učinkih, za katere so menili, da so povezani z zdravljenjem z zdravilom Viramune.

Razdelitev po pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti	granulocitopenija
občasni	anemija

Bolezni imunskega sistema

pogosti	preobčutljivost (tudi anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija)
neznana	anafilaktična reakcija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Bolezni živčevja

pogosti	glavobol
---------	----------

Bolezni prebavil

pogosti	navzea, bruhanje, trebušna bolečina, driska
---------	---

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti	hepatitis (tudi huda in življenjsko nevarna hepatotoksičnost) (1,4 %)
občasni	zlatenica
redki	fulminantni hepatitis (ki je lahko usoden)

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti izpuščaj (12,5 %)
občasni Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (ki sta lahko usodna) (0,2 %), angioedem, urtikarija

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

občasni artralgijska, mialgijska

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti pireksija, utrujenost

Preiskave

pogosti nenormalen izvid jetrnih preiskav (povečana raven alanin-aminotransferaze; povečana raven transaminaz; povečana raven aspartat-aminotransferaze; povečana raven gama-glutamyl-transferaze; povečana raven jetrnih encimov; hipertransaminazemija)
občasni zmanjšana raven fosforja v krvi; zvišan krvni tlak

Opis izbranih neželenih učinkov

V študiji 1100.1090, iz katere izvira večina podatkov o povezanih neželenih dogodkih (n=28), je bila pojavnost granulocitopenije večja pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,3 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli nevirapin (2,5 %).

Anafilaktično reakcijo so odkrili med nadzorom zdravila po začetku trženja, ne pa tudi v nadzorovanih kliničnih študijah z naključno izbranimi bolniki. Kategorijo pogostnosti so ocenili s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, ki so bili izpostavljeni nevirapinu v nadzorovanih kliničnih študijah z naključno izbranimi bolniki (n = 2718).

Zmanjšano raven fosforja v krvi in zvišan krvni tlak so odkrili v kliničnih študijah pri sočasnem dajanju tenofovirja/emtricitabina.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Med dajanjem nevirapina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o naslednjih neželenih učinkih: pankreatitisu, periferni nevropatiji in trombocitopeniji. Običajno so bili povezani z drugimi protiretrovirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, če uporabljamo nevirapin v kombinaciji z drugimi zdravili. Verjetno pa takšni neželeni učinki niso posledica zdravljenja z nevirapinom. Redko so poročali o sindromu jetrno-ledvične odpovedi.

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Koža in podkožje

Najpogostnejši klinični toksični učinek nevirapina je izpuščaj. Pri zdravilu Viramune se je v nadzorovanih študijah s kombiniranim načinom zdravljenja pojavil pri 12,5 % bolnikov.

Izpuščaj je običajno blag do zmerno hud, v obliki makulopapularnih eritemskih kožnih erupcij, s srbežem ali brez njega, ki se pojavi na trupu, obrazu in okončinah. Poročajo o preobčutljivosti (anafilaktičnih reakcijah, angioedemu in urtikariji). Izpuščaj se pojavi sam ali v sklopu reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi, kjer ga značilno spremljajo splošni simptomi, kot so vročina, artralgija, mialgija in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nevirapinom, so se pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Poročajo o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi s smrtnim izidom. Huda oblika izpuščaja se je večinoma pojavila v prvih 6 tednih zdravljenja in jo je bilo včasih treba zdraviti v bolnišnici, en bolnik pa je potreboval kirurški poseg (glejte poglavje 4.4).

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Najpogostnejša sprememba laboratorijskih izvidov je povečanje ALAT, ASAT, GGT, skupnega bilirubina in alkalne fosfataze pri preiskavah jetrne funkcije. Najpogostnejše je nesimptomatično povečanje ravni GGT. Poročajo o primerih zlatenice. Pri bolnikih, ki so prejeli nevirapin, poročajo o primerih hepatitisa (hude in življenjsko nevarne toksičnosti za jetra, tudi fulminantnega hepatitisa s smrtnim izidom). Najboljši napovednik resnega jetrnega dogodka je bilo začetno povečanje parametrov jetrne funkcije. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na podlagi izkušenj iz kliničnih študij, v katera je bilo vključenih 361 otrok, od katerih je večina prejela kombinirano zdravljenje z ZDV ali/in dDI, so najpogostejši neželeni dogodki, ki so povezani z nevirapinom, podobni kot pri odraslih. Granulocitopenija je bila pogostejša pri otrocih. V odprti klinični študiji (ACTG 180), se je granulocitopenija, ki je bila po oceni raziskovalcev povezana z zdravilom, pojavila pri 5/37 (13,5 %) bolnikov. V dvojno slepi s placebom nadzorovani raziskavi ACTG 245 so resno, z zdravilom povezano, granulocitopenijo zasledili pri 5 od 305 bolnikov (1,6 %). Pri tej populaciji so poročali o posamičnih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma/sindroma prehoda Stevens-Johnsonovega sindroma v toksično epidermalno nekrolizo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za prevelik odmerek nevirapina ni znanega antidota. Poročajo o dajanju prevelikih odmerkov zdravila Viramune v razponu od 800 do 6.000 mg na dan do 15 dni. Pri bolnikih je povzročilo edeme, nodozne eriteme, utrujenost, vročino, glavobol, nespečnost, slabost, pljučne infiltrate, izpuščaj, vrtoglavico, bruhanje, povečanje transaminaz in zmanjšanje telesne mase. Vsi naštetni učinki so po ukinitvi nevirapina minili.

Pediatrična populacija

Poročali so o primeru masivnega prevelikega odmerjanja pri novorojenčku. Zaužiti odmerek je bil 40-krat večji od priporočenega odmerka, ki je 2 mg/kg na dan. Pojavili sta se izolirana nevtopenija in hiperlaktatemija, ki sta v enem tednu spontano minili brez kliničnih zapletov. Leto pozneje je bil otrok razvoj normalen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AG01.

Mehanizem delovanja

Nevirapin je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1. Nevirapin je nekompetitiven zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1, nima pa biološko pomembnega zaviralnega učinka na reverzno transkriptazo HIV-2 ali evkariotske DNA-polimeraze α , β , γ in δ).

Protivirusno delovanje in vitro

Srednja vrednost EC_{50} nevirapina (ob 50 % zaviralni koncentraciji) je bila 63 nM proti naboru izolatov HIV-1 iz skupine M genotipskih skupin A, B, C, D, F, G in H ter rekombinantnim oblikam v obtoku (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG in CRF12_BF, ki se razmnožujejo v človeških embrionalnih ledvičnih celicah 293. Pri naboru 2923 kliničnih izolatov HIV-1, pretežno podtipa B, je bila srednja vrednost EC_{50} 90 nM. Podobne vrednosti EC_{50} dobimo, če izmerimo nevirapinovo protivirusno aktivnost pri enojedrnih celicah periferne krvi, makrofagih iz monocitov ali limfoblastoidni celični liniji. Nevirapin v celični kulturi ni učinkoval protivirusno na izolate HIV-1 iz skupine O ali izolate HIV-2.

Nevirapin je deloval *in vitro* v kombinaciji z efavirenzom od močno antagonistično na HIV-1 (glejte poglavje 4.5) in aditivno do antagonistično z zaviralcem proteaze ritonavirjem ali s fuzijskim zaviralcem enfuvirtidom. V kombinaciji z zaviralci proteaze amprenavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, lopinavirjem, sakvinavirjem in tipranavirjem ter zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI) abakavirjem, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem in zidovudinom je deloval na HIV-1 aditivno do sinergistično. Na učinek nevirapina proti HIV-1 sta *in vitro* delovala antagonistično adefovir, zdravilo proti virusu hepatitisa B (HBV), in ribavirin, zdravilo proti virusu hepatitisa C.

Odpornost

V celični kulturi se pojavljajo izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo (100- do 250-krat) za nevirapin. Genotipska analiza je pokazala mutacije genov Y181C in/ali V106A pri RT virusa HIV-1, odvisno od virusnega seva in uporabljene celične linije. Čas do pojava odpornosti proti nevirapinu v celični kulturi se ni spremenil, če so nevirapin uporabili v kombinaciji z več drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

Genotipske analize izolatov, odvzetih bolnikom, ki prej še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha ($n = 71$), prejeli pa so nevirapin enkrat na dan ($n = 25$) ali dvakrat na dan ($n = 46$) v kombinaciji z lamivudinom in stavudinom 48 tednov, so pokazale, da so izolati 8/25 oziroma 23/46 bolnikov vsebovali eno ali več naslednjih substitucij, povezanih z odpornostjo proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze:

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

Navzkrižna odpornost

In vitro so ugotovili hiter pojav sevov HIV, ki so navzkrižno odporni proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze. Pričakovana posledica virološkega neuspeha z nevirapinom je navzkrižna odpornost proti efavirenzu. Na podlagi preizkusa odpornosti lahko v nadaljevanju uporabimo režim zdravljenja, ki zajema etravirin.

Navzkrižna odpornost med nevirapinom ter zaviralci proteaze HIV, zaviralci integraze HIV ali zaviralci vstopa HIV ni verjetna, ker so ciljni encimi različni. Podobno je majhna možnost navzkrižne

odpornosti med nevirapinom in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, ker imajo molekule različna vezavna mesta na reverzni transkriptazi.

Klinični izsledki

Zdravilo Viramune so ocenjevali pri že zdravljenih kot nezdravljenih bolnikih.

Študija pri nezdravljenih bolnikih

Študija 2NN

Dvojna nenukleozidna študija 2NN je bila odprta, multicentrična prospektivna študija pri naključno izbranih bolnikih, v kateri so primerjali nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze nevirapin, efavirenz in obe zdravili pri hkratni uporabi.

1216 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in so imeli izhodiščno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA > 5000 kopij/ml so razvrstili v skupine zdravljenje z zdravilom Viramune po 400 mg enkrat na dan ali po 200 mg dvakrat na dan, efavirenzem po 600 mg enkrat na dan ali zdravilom Viramune (400 mg) in efavirenzem (800 mg) enkrat na dan, skupaj s stavudinom in lamivudinom, ki je trajalo 48 tednov.

Primarni opazovani dogodek, to je neuspešnost zdravljenja, je bil opredeljen kot manjši upad plazemske koncentracije HIV-1 RNA od $1 \log_{10}$ prvih 12 tednov ali dve zaporedni izmerjeni vrednosti več kot 50 kopij/ml po 24. tednu ali napredovanje bolezni.

Srednja starost je bila 34 let, približno 64 % bolnikov je bilo moških, srednje število celic CD4 je bilo 170 celic na mm^3 v skupini, ki je dvakrat na dan prejela zdravilo Viramune, in 190 celic na mm^3 v skupini, ki je prejela efavirenz. Skupini se nista pomembno razlikovali po demografskih podatkih in izhodiščnih značilnostih.

Vnaprej opredeljena primarna primerjava za oceno učinkovitosti je potekala med skupinama, kjer je prva prejela zdravilo Viramune dvakrat na dan, druga pa efavirenz.

Režim z dvema odmerkoma nevirapina in režim z efavirenzem se po učinkovitosti, določeni na podlagi neuspeha zdravljenja, ali katerekoli sestavine neuspeha zdravljenja, vključno z virološkim neuspehom.

Pri sočasni uporabi nevirapina (400 mg) in efavirensa (800 mg) je bila pogostnost kliničnih neželenih učinkov največja, največji pa je bil tudi odstotek neuspešnega zdravljenja (53,1 %). Ker režim z nevirapinom in efavirenzem ni imel dodatnega učinka in je povzročal več neželenih učinkov kot posamezni zdravili, ga ne priporočajo.

20 % bolnikov, razvrščenih v zdravljenje z dvema odmerkoma nevirapina na dan in 18 % bolnikov, razvrščenih v zdravljenje z efavirenzem, je imelo najmanj en klinični neželeni učinek stopnje 3 ali 4. Klinični hepatitis, o katerem so poročali kot o kliničnem neželenem učinku, je imelo 10 bolnikov (2,6 %) v skupini, ki je jemala nevirapin dvakrat na dan, in 2 bolnika (0,5 %) v skupini, ki je jemala efavirenz. Delež bolnikov z najmanj enim laboratorijskim toksičnim učinkom 3. ali 4. stopnje, povezanim z jetri, je bil 8,3 % pri jemanju dveh odmerkov nevirapina na dan, in 4,5 % pri jemanju efavirensa. Med bolniki, ki so imeli z jetri povezan laboratorijski toksični učinek 3. ali 4. stopnje, je bil delež bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali hepatitisa C 6,7 % oziroma 20,0 % v skupini, ki je jemala dvakrat na dan nevirapin, in 5,6 % oziroma 11,1 % v skupini, ki je jemala efavirenz.

Študija 2NN s 3-letnim sledenjem

To je retrospektivna multicentrična študija, v kateri primerjajo 3-letno protiretrovirusno učinkovitost zdravila Viramune in efavirensa v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom pri bolnikih iz študije 2NN, in sicer od 49. do 144. tedna. Za sodelovanje v njej so prosili bolnike, ki so sodelovali v študiji 2NN in so bili 48. teden, ko je bila študija zaključena, še vedno zajeti v aktivnem sledenju in so se še

zdravili na kliniki, kjer so študijo izvajali. Primarni opazovani dogodki (odstotek bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno) in sekundarni opazovani dogodki ter osnovno zdravljenje so bili podobni kot v originalni študiji 2NN.

V študiji so poročali o trajnejšem odzivu na zdravilo Viramune, in sicer najmanj tri leta. Med zdravilom Viramune dvakrat na dan po 200 mg in efavirenzem so za neuspešnost zdravljenja dokazali enakovrednost v razponu 10 %. Niti primarni ($p = 0,92$) niti sekundarni opazovani dogodki niso odkrili statistično značilnih razlik med efavirenzem in zdravilom Viramune po 200 mg dvakrat na dan.

Študije pri že zdravljenih bolnikih

Študija NEFA

Študija NEFA je nadzorovana, prospektivna študija z naključno izbiro bolnikov, v kateri so ocenjevali možne načine zdravljenja bolnikov z nedokazljivim bremenom, pri katerih zamenjajo zaviralca proteaze za zdravilo Viramune, efavirenz ali abakavir.

V študijo so naključno sprejeli 460 odraslih, ki so jemali dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze in najmanj enega zaviralca proteaze, in pri katerih je bila plazemska koncentracija HIV-1 RNA manj kot 200 kopij/ml vsaj preteklih šest mesecev pred zamenjavo zaviralca proteaze za zdravilo Viramune (155 bolnikov), efavirenz (156) ali abakavir (149). Primarni opazovani dogodki so bili smrt, napredovanje do sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti ali povečanje ravni HIV-1 RNA na 200 kopij ali več v mililitru.

Po 12 mesecih so bile Kaplan-Meierjeve ocene verjetnosti za doseganje opazovanega dogodka 10 % v skupini z zdravilom Viramune, 6 % v skupini z efavirenzem in 14 % v skupini z abakavirjem ($P = 0,10$ po podatkih iz analize vseh vključenih bolnikov (ITT – Intention to treat).

Skupna pogostnost neželenih učinkov je bila značilno manjša pri skupini z abakavirjem (61 bolnikov ali 41 %) kot pri skupini z nevirapinom (83 bolnikov ali 54 %) ali efavirenzem (89 bolnikov ali 57 %). V skupini z abakavirjem jih je značilno manj bolnikov (9 bolnikov ali 6 %) prenehalo jemati zdravilo zaradi neželenih učinkov kot v skupini z nevirapinom (26 bolnikov ali 17 %) ali efavirenzem (27 bolnikov ali 17 %).

Perinatalni prenos

O uporabi zdravila Viramune v povezavi s perinatalnim prenosom so izvedli številne raziskave, med katerimi je zlasti pomembna HIVNET 012. V njej se je ta prenos pomembno zmanjšal po uporabi enkratnega odmerka nevirapina (13,1 % ($n = 310$) v skupini, ki je prejela Viramune, v primerjavi s 25,1 % ($n = 308$) v skupini z ultrakratkim režimom zidovudina ($p = 0,00063$)). Monoterapijo z zdravilom Viramune povezujejo z razvojem odpornosti proti NNRTI. Enkratni odmerek nevirapina lahko pri materah ali dojenčkih zmanjša učinkovitost zdravljenja, če jim pozneje v 6 mesecih ali že prej uvedemo režim zdravljenja HIV, ki zajema nevirapin. Kombiniranje drugih protiretrovirusnih zdravil z enkratnim odmerkom nevirapina zmanjša pojav odpornosti proti njemu. Če so na voljo druga protiretrovirusna zdravila, je treba režim zdravljenja z enkratnim odmerkom zdravila Viramune kombinirati z dodatnimi učinkovitimi protiretrovirusnimi zdravili (kot priporočajo mednarodno sprejete smernice).

Klinični pomen teh izsledkov pri evropskih populacijah še ni raziskan. Poleg tega pri uporabi zdravila Viramune v enkratnem odmerku za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe s HIV-1 ne moremo izključiti tveganja hepatotoksičnih učinkov pri materi in otroku.

Pediatrična populacija

Izsledki analize podatkov iz 48-tedenskega obdobja v južnoafriški raziskavi BI 1100.1368 so potrdili, da je prenašanje odmerkov nevirapina po 4/7 mg/kg in 150 mg/m² dobro in da so bili učinkoviti v zdravljenju prvič zdravljenih pediatričnih bolnikov. V obeh skupinah z različnima odmerkoma se je odstotek celic CD4+ do 48. tedna zaznavno izboljšal. Oba režima odmerjanja sta poleg tega učinkovito

zmanjšala virusno breme. V tej 48-tedenski raziskavi v nobeni od skupin z različnim odmerjanjem niso poročali o nepričakovanih izsledkih, povezanih z varnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravili Viramune tablete in peroralna suspenzija sta primerljivo biološko uporabna in v odmerkih do 200 mg zamenljiva.

Absorpcija: nevirapin se po peroralnem dajanju pri zdravih prostovoljcih in odraslih s HIV-1 okuženih osebah hitro in z lahkoto absorbira (> 90 %). Absolutna biološka uporabnost je bila pri 12 zdravih odraslih po enkratnem odmerku 93 ± 9 % (srednja SD) za tableto po 50 mg in 91 ± 8 % za peroralno raztopino. Največje koncentracije nevirapina v plazmi ($2 \pm 0,4$ µg/ml oz. 7,5 µM) so izmerili 4 ure po dajanju enkratnega odmerka po 200 mg. Kaže, da se po večkratnih odmerkih nevirapinove največje koncentracije v razponu 200 do 400 mg/dan večajo linearno. Podatki iz literature za 20 s HIV okuženih bolnikov kažejo, da je C_{max} v ravnovesnem stanju 5,74 µg/ml (5,00 do 7,44), C_{min} 3,73 µg/ml (3,20 do 5,08) in AUC 109,0 h·µg/ml (96,0 do 143,5) pri bolnikih, ki jemljejo po 200 mg nevirapina 2-krat na dan. Drugi objavljeni podatki se z njimi ujemajo. Dolgoročna učinkovitost je najverjetnejša pri bolnikih, pri katerih so najmanjše ravni nevirapina nad 3,5 µg/ml.

Porazdelitev: nevirapin je lipofilen in pri fiziološki vrednosti pH pretežno neioniziran. Po intravenskem vnosu zdravim odraslim je bil volumen porazdelitve (V_{dss}) nevirapina $1,21 \pm 0,09$ l/kg, kar kaže, da se pri človeku obsežno porazdeli. Nevirapin hitro in z lahkoto prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko. Približno 60 % nevirapina se pri razponu plazemskih koncentracij 1 do 10 µg/ml veže na beljakovine v plazmi. V cerebrospinalni tekočini pri človeku ($n = 6$) so bile nevirapinove koncentracije 45 % (± 5 %) glede na plazemske; to razmerje je približno enako frakciji, ki se ne veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija in izločanje: raziskave *in vivo* pri človeku ter raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da se nevirapin obsežno presnavlja prek citokroma P450 (oksidacijsko) v več hidroksiliranih presnovkov. Raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da poteka oksidacijska presnova nevirapina pretežno prek izoencimov citokroma P450 iz skupine CYP3A, čeprav imajo lahko sekundarni pomen pri presnovi tudi drugi encimi. V raziskavi o masni bilanci in izločanju pri osmih zdravih prostovoljcih, ki so do stanja dinamičnega ravnovesja prejeli odmerke nevirapina po 200 mg 2-krat na dan, nato enkratni odmerek po 50 mg ^{14}C -nevirapina, se je izločilo približno $91,4 \pm 10,5$ % radioaktivno označenega odmerka, pri čemer je bila glavna pot izločanja s sečem ($81,3 \pm 11,1$ %) v primerjavi z blatom ($10,1 \pm 1,5$ %). Več kot 80 % radioaktivne snovi v seču so sestavljali glukuronidni konjugati hidroksiliranih presnovkov. Primarna pot presnavljanja in izločanja nevirapina pri človeku je torej presnova prek citokroma P450, nastanek glukuronidnih konjugatov in izločanje s sečem v obliki glukuroniziranih presnovkov. Samo majhna frakcija (< 5 %) radioaktivnosti v seču (< 3 % skupnega odmerka) je bila iz matične spojine. Torej ima izločanje skozi ledvice le manjši pomen pri izločanju matične spojine.

Pokazalo se je, da je nevirapin induktor presnovnih encimov citokroma P450 v jetrih. Za farmakokinetiko samoindukcije je značilno približno 1,5- do 2-kratno povečanje navideznega očistka peroralnega nevirapina, ko zdravljenje z začetnim enkratnim odmerkom nadaljujemo dva do štiri tedne z odmerki po 200 do 400 mg na dan. Posledica samoindukcije je tudi ustrezno skrajšanje razpolovnega časa nevirapina v plazmi v končni fazi od približno 45 ur (enkratni odmerek) do približno 25 do 30 ur po večkratnem dajanju odmerkov po 200 do 400 mg na dan.

Ledvična okvara: Farmakokinetiko nevirapina so po enkratnem odmerku primerjali pri 23 bolnikih z blago ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min), zmerno ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) ali hudo motnjo ledvične funkcije ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ledvično okvaro ali ledvično boleznijo v končni fazi, ki je zahtevala dializo, ter pri 8 osebah z normalno ledvično funkcijo ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Ledvična okvara (blaga, zmerna in huda) ni pomembno spremenila farmakokinetike nevirapina. Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni, ki so se morali zdraviti z dializo, pa se je AUC nevirapina v enem tednu jemanja zmanjšala za 43,5 %. Prišlo je tudi do kopičenja nevirapinovitih hidroksiliranih presnovkov v plazmi. Rezultati kažejo, da lahko z dodatnim odmerkom po 200 mg zdravila Viramune po vsaki dializi uravnamo njen

učinek na očistek nevirapina. Bolnikom s $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min odmerka nevirapina sicer ni treba prilagajati.

Jetrna okvara: Opravili so študijo stanja dinamičnega ravnovesja, v kateri je sodelovalo 46 bolnikov, ki so imeli:

blago ($n = 17$: ocena 1 do 2 po Ishaku),

zmerno ($n = 20$; ocena 3 do 4 po Ishaku)

ali hudo ($n = 9$; ocena 5 do 6 po Ishaku, Child-Pugh A pri 8 bolnikih, pri 1 bolniku ocene po Child-Pughu niso uporabili) jetrno fibrozo, ki je veljala kot merilo za jetrno okvaro.

Bolniki so v sklopu protiretrovirusnega zdravljenja prejeli zdravilo Viramune v odmerkih po 200 mg, dvakrat na dan, najmanj 6 tednov pred jemanjem vzorcev za farmakokinetičnim vzorčenjem. Srednje trajanje zdravljenja je bilo 3,4 leta. V tej študiji se farmakokinetična dispozicija nevirapina in petih oksidativnih presnovkov ni spremenila.

Toda pri približno 15 % bolnikov z jetrno fibrozo je bila koncentracija nevirapina pred naslednjim odmerkom večja od 9,000 ng/ml (2-kratna običajna srednja koncentracija pred naslednjim odmerkom). Bolnike z jetrno okvaro je treba skrbno spremljati, da bi odkrili znake toksičnosti zdravila.

Farmakokinetično študijo z enkratnim 200 mg odmerkom nevirapina so izvedli pri bolnikih z negativnim izvidom za HIV in z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B, $n = 4$). Ugotovili so, da se je pri enem bolniku po Child-Pugh B in z ascitesom pomembno povečal AUC, kar kaže na nevarnost kopičenja nevirapina v sistemskem obtoku pri bolnikih s poslabšanim jetrnim delovanjem in ascitesom. Nevirapin ob večkratnem odmerjanju inducira svoje lastno presnavljanje, zato ta študija, v kateri so uporabili enkratno odmerjanje, ni pokazala vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko, kot se sicer dogaja ob večkratnem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Spol in starejši

V večnacionalni raziskavi 2NN so izvedli populacijsko farmakokinetično podraziskavi pri 1077 bolnikih, v kateri je sodelovalo 391 žensk. Pri njih je bil nevirapinov očistek za 13,8 % manjši kot pri moških bolnikih. Razlika ne velja za klinično pomembno. Ker na nevirapinov očistek ni vplivala telesna masa niti indeks telesne mase (ITM), vpliva spola ne moremo pojasniti s telesno velikostjo. Ne kaže, da bi se nevirapinova farmakokinetika pri s HIV-1 okuženih odraslih spreminjala s starostjo (v razponu od 19 do 68 let) ali glede na raso (črnci, Latinoameričani ali belci). Nevirapina niso posebej preskušali pri bolnikih nad 65 let.

Pediatrična populacija

Podatki o farmakokinetiki nevirapina so pridobljeni iz dveh glavnih virov: 48-tedenska študija pri otrocih iz Južne Afrike (BI 1100.1368), v kateri je sodelovalo 123 HIV-1-pozitivnih bolnikov, starih od 3 mesece do 16 let, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, in zbirne analize petih protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group), ki so zajeli 495 bolnikov, starih od 14 dni do 19 let.

Farmakokinetični podatki o 33 bolnikih (starostni razpon 0,77-13,7 leta) v intenzivni vzorčni skupini so pokazali, da se očistek nevirapina veča s starostjo, skladno s povečevanjem telesne površine. Po odmerjanju nevirapina dvakrat dnevno po 150 mg/m^2 (po dvotedenskem uvajanju z odmerki po 150 mg/m^2 vsak dan) je bila geometrična sredina koncentracije nevirapina ali njegova najmanjša srednja koncentracija 4 -6 $\mu\text{g/ml}$ (ciljna glede na podatke za odrasle). Poleg tega so bile najmanjše koncentracije nevirapina pri obeh metodah primerljive.

Zbirna analiza protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) 245, 356, 366, 377 in 403 je omogočila ovrednotenje pri otrocih, mlajših od 3 mesecev ($n = 17$), ki so bili vključeni v študije PACTG. Koncentracije nevirapina v plazmi so bile v območju, ki so ga zasledili pri odraslih in pri ostali populaciji otrok, vendar je bilo njihovo nihanje med posameznimi bolniki večje, zlasti v drugem mesecu starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, ki bi se razlikovalo od tistega, ki so ga pokazale klinične raziskave. Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so odkrili škodljive učinke na plodnost pri podganah. Njihov pojav je najverjetneje povezan s tem, da je nevirapin močan induktor jetrnih encimov, in ne z genotoksičnimi učinki.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

karbomer
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
sorbitol
saharoza
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika je 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z dvodelnim, za otroke varnim zapiralom (zunanji del je iz belega polietilena, notranji iz polipropilena) z oblogo iz polietilena. Ena plastenka vsebuje 240 ml peroralne suspenzije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za dajanje:

Peroralno suspenzijo Viramune je treba pred dajanjem narahlo pretresti. Potrebni volumen odmerka je treba izmeriti z merilno brizgo. Peroralno suspenzijo Viramune je treba po prvem odpiranju plastenke porabiti v 6 mesecih.

Odstranjevanje:

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/97/055/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. februar 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem

Rumene, ovalne, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem. Tablete s podaljšanim sproščanjem s približno 9,3 x 19,1 mm premera imajo na eni strani oznako V04, na drugi pa znak podjetja. Tablet s podaljšanim sproščanjem ne smete deliti.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Viramune je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok, starih tri leta in starejših, ki lahko tablete pogoltnejo (glejte poglavji 4.2).

Tablete s podaljšanim sproščanjem niso primerne za zdravljenje v 14-dnevnem uvajalnem obdobju pri bolnikih, ki začnejo jemati nevirapin. Uporabiti je treba druge oblike nevirapina, kot so tablete s takojšnjim sproščanjem ali peroralna suspenzija (glejte poglavje 4.2).

Večina izkušenj z zdravilom Viramune izvira iz kombiniranega dajanja z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI). Izbira zdravila, ki ga bomo uporabili po zdravilu Viramune, mora temeljiti na kliničnih izkušnjah in preskusu odpornosti. (glejte poglavje 5.1)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Viramune lahko predpisujejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Viramune za bolnike, ki se začnejo zdraviti z nevirapinom, je ena tableta s takojšnjim sproščanjem po 200 mg na dan prvih 14 dni (tako uvajalno obdobje je treba upoštevati, ker so ugotovili, da zmanjša pogostnost izpuščaja), nato sledi jemanje ene tablete s podaljšanim sproščanjem po 400 mg enkrat na dan, v kombinaciji z najmanj dvema dodatnima protivirusnima zdraviloma.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem, ki ga jemljejo dvakrat dnevno: Bolnikom, ki se že zdravijo z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem, ki ga jemljejo dvakrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, lahko zdravilo brez uvajalnega zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem zamenjamo za zdravilo Viramune 400 mg

tablete s podaljšanim sproščanjem, ki jih jemljejo enkrat dnevno dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Zdravilo Viramune je treba kombinirati vsaj z dvema dodatnima protiretrovirusnima zdraviloma. Pri zdravlilu, ki se jemlje sočasno, je treba upoštevati odmerek, ki ga priporoča imetnik dovoljenja za promet.

Če se bolnik na pozabljeni odmerek spomni v 12 urah po tem, ko bi ga moral vzeti, naj ga vzame čim prej. Če bolnik pozabi vzeti odmerek in je preteklo že več kot 12 ur, naj ob običajnem času vzame samo naslednji odmerek.

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od 3 let in mladostniki

V skladu s priporočili za odmerjanje zdravila lahko zdravilo Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem po shemi odmerjanja za odrasle jemljejo tudi otroci, če

- so stari ≥ 8 let in imajo telesno maso 43,8 kg ali več ali
- so stari < 8 let in imajo telesno maso 25 kg ali več ali
- je njihova telesna površina po Mostellerjevi formuli 1,17 m² ali več.

Otroci, mlajši od 3 let

Varnost in učinkovitost zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem pri otrocih, mlajših od 3 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Za bolnike, mlajše od 3 let, in vse druge skupine glede na starost, telesno maso in telesno površino je na voljo peroralna suspenzija s takojšnjim sproščanjem (glejte ustrezni Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

Navodila o načinu dajanja zdravila

Skupni dnevni odmerek med zdravljenjem ne sme preseči 400 mg. Bolnike je treba poučiti, da morajo jemati zdravilo Viramune vsak dan, tako kot je predpisano.

Bolnikom, pri katerih se med 14-dnevnim uvajalnim obdobjem pojavi izpuščaj, ne smejo začeti zdravljenja s zdravila viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, dokler izpuščaj ne izgine. Predele z izpuščajem je treba natančno opazovati (glejte poglavje 4.4). Uvajalni režim odmerjanja zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem ne sme trajati dlje od 28 dni, nato je potrebno poiskati alternativni način zdravljenja zaradi izpostavljenosti premajhnemu odmerku zdravila in s tem možnemu tveganju za razvoj odpornosti.

Bolniki, ki prekinajo jemanje nevirapina za več kot 7 dni, lahko nadaljujejo jemanje po priporočeni shemi odmerjanja in po dvotedenskem uvajalnem obdobju z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Pojavijo se lahko toksični učinki, zaradi katerih je potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom Viramune, (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Nevirapina niso posebej preskušali pri bolnikih nad 65 let.

Ledvična okvara

Pri odraslih bolnikih z ledvično disfunkcijo, ki se zdravijo z dializo, priporočamo dodaten odmerek nevirapina s takojšnjim sproščanjem po 200 mg po vsaki dializi. Bolnikom s CL_{Cr} ≥ 20 ml/min odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavje 5.2. Pri otrocih z ledvično disfunkcijo, ki se zdravijo z dializo, priporočajo po vsaki dializi dodaten odmerek zdravila Viramune peroralna suspenzija ali

Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem, in sicer 50 % priporočenega dnevnega odmerka peroralne suspenzije ali tablet s takojšnjim sproščanjem, kar pomaga izničiti učinek dialize na nevirapinov očistek. Pri bolnikih z ledvično okvaro niso preskušali zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, zato je treba zanje uporabiti zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Jetrna okvara

Nevirapina ne smemo dajati bolnikom s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C., glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z jetrno okvaro niso preskušali zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, zato je treba zanje uporabiti zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Način uporabe

Tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati s tekočino, ne sme se jih drobiti ali žvečiti. Zdravilo Viramune lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ponovna uporaba pri bolnikih, pri katerih je bilo treba zdravljenje z njim dokončno ukiniti zaradi hudega izpuščaja, izpuščaja s sočasnimi splošnimi simptomi, preobčutljivostnih reakcij ali klinične oblike hepatitisa zaradi nevirapina.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) in tistim, ki so pred zdravljenjem imeli raven aspartat-aminotransferaze (ASAT) ali alanin-aminotransferaze (ALAT) > 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti, dokler se njuna začetna vrednost ne stabilizira na < 5-kratni zgornji meji normalne vrednosti.

Ponovna uporaba pri bolnikih, ki so imeli raven ASAT ali ALAT med prejšnjim zdravljenjem z nevirapinom > 5-krat večjo od zgornje meje normalne laboratorijske vrednosti in pri katerih so se motnje jetrne funkcije ob ponovnem dajanju nevirapina ponovile (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko zmanjšajo koncentracijo nevirapina v plazmi in njegove klinične učinke (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Viramune smemo uporabljati samo hkrati z najmanj dvema drugima protivirusnima zdraviloma (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Viramune ne smemo uporabljati kot edino aktivno protiretrovirusno zdravilo, ker se je pokazalo, da se pri monoterapiji s katerikoli protiretrovirusnim zdravilom razvije virusna odpornost.

Prvih 18 tednov zdravljenja z nevirapinom je kritično obdobje, v katerem moramo bolnike skrbno spremljati, da bi lahko odkrili morebitne hude in življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)) in resen hepatitis oz. jetrno odpoved. Nevarnost jetrnih in kožnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Toda ogroženost zaradi jetrnih dogodkov traja še po tem obdobju, zato je še potrebno nadaljnje pogosto spremljanje. Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 ($> 250/\text{mm}^3$ pri odraslih ženskah in $> 400/\text{mm}^3$ pri odraslih moških) na začetku zdravljenja z nevirapinom povečano tveganje neželenih učinkov na jetra, če imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1 RNA – tj. če je ob uvajanju nevirapina koncentracija ≥ 50 kopij/ml. Ker so v nadzorovanih in nenadzorovanih raziskavah poročali o resni in življenjsko nevarni hepatotoksičnosti pretežno pri bolnikih z virusnim bremenom s HIV-1 50 kopij/ml ali večjim, ne smemo uvesti nevirapin pri odraslih ženskah s številom celic CD4 nad $250 \text{ celic}/\text{mm}^3$ in odraslih moških s številom celic CD4 nad $400 \text{ celic}/\text{mm}^3$, in izmerljivo ravniyo HIV-1 RNA v plazmi razen, če je korist zdravljenja večja od njegovega tveganja.

V nekaterih primerih se je jetrna okvara povečala kljub ukinitvi zdravljenja. Bolniki, pri katerih se razvijejo znaki ali simptomi hepatitisa, huda kožna reakcija ali preobčutljivostne reakcije, morajo prenehati jemati nevirapin, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Po hudih jetrnih, kožnih ali preobčutljivostnih reakcijah nevirapina ne smemo ponovno uvesti (glejte poglavje 4.3).

Natančno je treba upoštevati navodila o odmerjanju, zlasti 14-dnevno uvajalno obdobje (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se (pretežno prvih 6 tednov zdravljenja) pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi s smrtnim izidom. Gre za primere Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in preobčutljivostnih reakcij, za katere so bili značilni izpuščaji, splošni simptomi in prizadetost visceralnih organov. Zato je treba bolnike prvih 18 tednov zdravljenja skrbno spremljati in natančno opazovati, če se pojavi izoliran izpuščaj.

Nevirapin moramo dokončno ukiniti vsem bolnikom, pri katerih so se pojavili hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih (npr. vročini, mehurčkih, lezijah v ustni votlini, konjunktivitisu, obraznem edemu, mišičnih ali sklepnih bolečinah ali splošnem slabem počutju), vključujoč Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo. Nevirapin je treba trajno ukiniti tudi vsem bolnikom, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija (z izpuščajem in splošnimi simptomi ob hkratni prizadetosti visceralnih organov, npr. hepatitisu, eozinofiliji, granulocitopeniji in motnjah ledvične funkcije); glejte poglavje 4.4.

Dajanje večjih od priporočenih odmerkov zdravila Viramune lahko poveča pogostnost in resnost kožnih reakcij, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z zdravilom Viramune pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opažali rabdomiolizo.

Pokazalo se je, da sočasna uporaba prednizona (40 mg na dan prvih 14 dni zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem) ne zmanjša pogostnosti izpuščaja, ki ga povzroča nevirapin, možno pa je, da je povezana s povečano pogostnostjo in resnostjo izpuščaja prvih 6 tednov zdravljenja z nevirapinom.

Znanih je nekaj dejavnikov tveganja za razvoj resnih kožnih reakcij, med njimi neupoštevanje začetnega odmerjanja v uvajalnem obdobju zdravljenja in daljši odlog od pojava prvih simptomov do obiska zdravnika. Kaže, da je tveganje pojava izpuščaja pri ženskah večje kot pri moških ne glede na to, ali prejemajo zdravljenje, ki vključuje nevirapin, ali takšno, ki ga ne vsebuje.

Bolnikom je treba povedati, da je glavni toksični pojav pri nevirapinu izpuščaj. Svetovati jim je treba, naj zdravnika obvestijo o vsakem izpuščaju in ob pojavu začetnih simptomov ne odlagajo obiska pri zdravniku. Izpuščaj, ki je povezan z nevirapinom, se večinoma pojavi v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja. Da bi ga odkrili, moramo v tem obdobju bolnike skrbno opazovati.

Bolnike je treba opozoriti, da ne smejo začeti jemati zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, dokler ne izgine izpuščaj, ki se je pojavil med 14-dnevnim uvajalnim obdobjem zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem. Režim zdravljenja enkrat na dan z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem sme trajati največ 28 dni, nato je treba poiskati alternativni način zdravljenja, zaradi uporabe majhnega odmerka zdravila in s tem možnega tveganja za razvoj odpornosti.

Bolniki, pri katerih se pojavi hud izpuščaj ali izpuščaj ob hkratnih splošnih simptomih, kot so vročina, pojav mehurčkov, lezije v ustni votlini, konjunktivitis, obrazni edem, mišične ali sklepne bolečine ali splošno slabo počutje, morajo prekiniti z jemanjem zdravila, njihovo stanje pa mora nemudoma oceniti zdravnik. Pri teh bolnikih zdravljenja z nevirapinom ne smemo ponoviti.

Bolnikom, pri katerih sumimo, da imajo z nevirapinom povezan izpuščaj, moramo opraviti preiskave jetrne funkcije. Vsem z zmerno ali močno povečanimi vrednostmi (ASAT ali ALAT > 5-kratna zgornja meja normalna vrednost) pa moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hkratnimi splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgiya, mialgiya in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija, in motnje ledvične funkcije, moramo nevirapin trajno ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Jetrne reakcije

Pri z nevirapinom zdravljenih bolnikih so se pojavili hudi in življenjsko nevarni toksični učinki na jetra, tudi fulminantni hepatitis s smrtnim izidom. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika natančno spremljati. Nevarnost jetrnih reakcij je največja prvih 6 tednov zdravljenja. Tveganje je možno tudi po tem obdobju, zato moramo zdravljenje ves čas spremljati s pogostimi pregledi.

Pri bolnikih, pri katerih so se v povezavi z nevirapinom pojavile kožne ali jetrne reakcije, so opažali rabdomiolizo.

Povečana raven ASAT ali ALAT na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejo normalne laboratorijske vrednosti ali sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C ali oboje na začetku protivirusnega zdravljenja sta na splošno povezani z večjim tveganjem neželenih učinkov na jetra med protivirusnim zdravljenjem, tudi s takšnim, v sklopu katerega je nevirapin.

Pri ženskah in bolnikih z večjim številom celic CD4 na začetku zdravljenja z nevirapinom je pri prvič zdravljenih bolnikih povečano tveganje neželenih jetrnih dogodkov. V retrospektivni analizi zbirnih kliničnih študijah zdravila Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem je pri ženskah tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov z nevirapinom, ki jih pogosto spremlja izpuščaj, trikrat večje kot pri moških (5,8 % proti 2,2 %), pri prvič zdravljenih bolnikih obeh spolov, ki imajo v plazmi izmerljivo raven HIV-1RNA in pri bolnikih z večjim številom celic CD4 je na začetku zdravljenja z nevirapinom bilo povečano tveganje simptomatskih jetrnih dogodkov. Večinoma pri bolnikih z virusnim bremenom s HIV-1 v plazmi 50 kopij/ml ali več je bilo pri ženskah s številom celic CD4 > 250 celic/mm³ tveganje simptomatskih neželenih jetrnih dogodkov 12-krat večje kot pri ženskah s številom celic CD4 < 250 celic/mm³ (11,0 % v primerjavi z 0,9 %). Povečano tveganje so zasledili tudi pri moških z izmerljivo ravnijo HIV-1 RNA v plazmi in s številom celic CD4 > 400 celic/mm³ (6,3 % proti 1,2 % pri moških s številom celic CD4 < 400 celic/mm³). Pri bolnikih z nedoločljivim virusnim bremenom v plazmi (tj. < 50 kopij/ml) ni bilo povečano tveganje toksičnosti, ki je povezano z mejnim številom celic CD4.

Bolnikom je treba povedati, da so jetrne reakcije pomemben toksični pojav ob nevirapinu, zaradi katerega je prvih 18 tednov treba skrbno spremljati zdravljenje. Poučiti jih je treba, da morajo ob pojavu simptomov, ki kažejo na hepatitis, prenehati jemati nevirapin in da je potrebna takojšnja zdravniška ocena njihovega zdravstvenega stanja, ki mora vključevati tudi preiskave jetrnega delovanja.

Spremljanje jetrne funkcije

Klinične kemijske preiskave, ki vključujejo jetrne preiskave, je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z nevirapinom in v ustreznih razmikih med zdravljenjem.

Za nevirapin poročajo o nenormalnih izvidih preiskav jetrne funkcije, o nekaterih v prvih tednih zdravljenja.

Pogosto opisujejo nesimptomatično povečanje jetrnih encimov, ki pa ni vedno kontraindikacija za nevirapin. Nesimptomatično povečanje gama-glutamilttransferaze (GGT) ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja.

Preiskave jetrne funkcije je treba narediti vsaka dva tedna prva dva meseca zdravljenja, po tretjem mesecu in nato redno. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatitis ali preobčutljivost ali oboje, moramo pregledati delovanje jeter.

Bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan, ob prehodu na zdravljenje z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem, ki ga bodo jemali enkrat na dan, ni treba spreminjati sheme spremljanja zdravljenja.

Če je raven ASAT ali ALAT pred zdravljenjem ali med njim povečana na $\geq 2,5$ -kratno zgornjo mejno vrednost, je treba jetrne preiskave ob rednih kontrolnih pregledih opravljati pogosteje. Nevirapina ne smemo dajati bolnikom, ki imajo pred zdravljenjem raven ASAT ali ALAT > 5 -kratne zgornje laboratorijske mejne vrednosti, dokler se začetna raven ASAT/ALAT ne stabilizira na < 5 -kratno zgornjo mejno vrednost (glejte poglavje 4.3).

Zdravniki in bolniki morajo biti pozorni na prodromske znake ali izvide, ki kažejo na hepatitis, kot so anoreksija, slabost, zlatenica, bilirubinurija, aholično blato, hepatomegalija ali občutljivost jeter. Bolnikom moramo naročiti, da morajo ob njihovem pojavu nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Če se raven ASAT ali ALAT med zdravljenjem poveča na > 5 -kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, moramo zdravljenje z nevirapinom nemudoma ukiniti. Če se raven ASAT ali ALAT zmanjša na začetne vrednosti in bolnik ni imel kliničnih znakov ali simptomov hepatitisa, izpuščaja, splošnih simptomov ali drugih izvidov, ki kažejo na motnje delovanja organov, lahko nevirapin ponovno uvedemo, o čemer presodimo za vsakega bolnika posamezno, in ga dajemo po shemi za začetno zdravljenje zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan 14 dni in nadaljujemo z zdravilom Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. V tem primeru je treba jetrno funkcijo spremljati pogosteje. Če se motnje jetrne funkcije ponovijo, moramo nevirapin trajno ukiniti.

Če se pojavi klinična oblika hepatitisa z anoreksijo, slabostjo, bruhanjem in zlatenico IN nenormalnimi laboratorijskimi izvidi (zmernimi ali hudimi spremembami v jetrni funkciji (razen GGT), moramo nevirapin trajno ukiniti. Zdravila Viramune ne smemo ponovno dajati bolnikom, katerim smo ga morali dokončno ukiniti zaradi klinične oblike hepatitisa, ki jo je povzročil nevirapin.

Jetрна bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Viramune pri bolnikih s hujšimi jetrnimi motnjami nista bili dokazani. Zdravilo Viramune je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C)

(glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo, da moramo biti previdni, kadar dajemo nevirapin bolnikom z zmerno jetrno disfunkcijo (Child-Pugh C.) Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, spremlja povečano tveganje hudih neželenih učinkov na jetra, ki so lahko tudi smrtno nevarni. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju zaradi hepatitisa B ali C poglejte tudi ustrezno informacijo o zdravilih, ki jih zanj uporabljamo.

Bolniki z obstoječo motnjo jetrne funkcije, tudi kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protivirusnim zdravljenjem pogosteje moteno jetrno delovanje, zato jih je treba spremljati v skladu s standardno prakso. Če pri njih zasledimo znake poslabšanja jetrne bolezni, moramo presoditi o prekinitvi ali ukinitvi tega zdravljenja.

Druga opozorila

Profilaksa po izpostavljenosti okužbi: pri posameznih osebah, ki sicer niso bile okužene s HIV, a so prejele več odmerkov zdravila Viramune v sklopu profilakse po izpostavljenosti okužbi, kar sicer ni odobrena uporaba, so poročali o resnih toksičnih učinkih na jetra, tudi o jetrni odpovedi, zaradi katere je bila potrebna transplantacija. V tem primeru za zdravilo Viramune niso opravili specifične raziskave o profilaktični uporabi po izpostavljenosti okužbi, zlasti ne glede na trajanje takšnega zdravljenja, ter je zato taka uporaba močno odsvetovana.

Kombinirano zdravljenje z nevirapinom ni kurativna oblika zdravljenja s HIV-1 okuženih bolnikov; še nadalje lahko zbolevajo za boleznimi, povezanimi z napredovano okužbo s HIV-1, tudi oportunističnimi okužbami.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, ne smejo uporabljati hormonskih metod za preprečevanje zanositve, razen depo-medroksiprogesteron acetata (DMPA), kot edino metodo kontracepcije, ker lahko nevirapin zmanjša koncentracijo teh zdravil v plazmi. Iz tega razloga in zato, da bi zmanjšali nevarnost prenosa HIV, priporočamo uporabo mehanske kontracepcije (npr. kondoma). Pri uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja v pomenopavzi, je treba med jemanjem nevirapina spremljati njihov terapevtski učinek.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Take spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so zdravilo Viramune povezovali s povečanjem HDL holesterola in splošnim izboljšanjem razmerja med skupnim holesterolom in HDL holesterolom. Ker pa niso opravili specifičnih študij, klinični pomen teh izsledkov ni znan. Poleg tega se ni pokazalo, da bi zdravilo Viramune povzročalo motnje glukoze.

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli

vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Farmakokinetični podatki kažejo, da sočasna uporaba rifampicina in nevirapina ni priporočljiva. Odsvetovano je tudi kombiniranje zdravila Viramune z naslednjimi spojinami: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (v kombinaciji z ritonavirjem), fosamprenavir (če ga ne dajemo hkrati z majhnimi odmerki ritonavirja) (glejte poglavje 4.5)

Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

Laktoza: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Nekateri bolniki so v blatu opazili preostanke, ki so bili podobni nespremenjenim tabletam. Dosegljivi podatki kažejo, da pojav ne vpliva na terapevtski odziv.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Naslednji podatki so bili pridobljeni pri uporabi zdravila Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem, predvideva se, da veljajo za vse farmacevtske oblike.

Nevirapin je induktor CYP3A in lahko tudi CYP2B6. Indukcija je največja 2 do 4 tedne po začetku zdravljenja z več odmerki.

Pri sočasnem dajanju z nevirapinom se lahko v plazmi zmanjša koncentracija spojin z isto potjo presnavljanja. Priporočamo skrbno spremljanje terapevtskega učinka zdravil, ki se presnavljajo prek P450, kadar jih bolnik jemlje v kombinaciji z nevirapinom.

Hrana, antacidi ali zdravila, ki so izdelana z alkalnim puferskim sredstvom, ne vplivajo na absorpcijo nevirapina.

Podatki o interakcijah so povsod, kjer so bili dosegljivi, navedeni kot geometrične srednje vrednosti z 90-odstotnim intervalom zaupanja (90-odstotni IZ). ND = ni določeno, ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni učinka

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno dajanje
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusna zdravila		
NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
Didanozin 100-150 mg 2-krat na dan	AUC didanozina ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} didanozina ND C _{max} didanozina ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Emtricitabin	Emtricitabin ni zaviralec človeških encimov CYP450.	Viramune in emtricitabin lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Abakavir	Abakavir ni zaviral izoform citokroma P450 v človeških jetrnih mikrosomih.	Viramune in abakavir lahko dajemo sočasno brez prilagoditve odmerkov.
Lamivudin 150 mg 2-krat na dan	Ni sprememb navideznega očistka lamivudina in volumna porazdelitve, kar kaže, da nevirapin nima indukcijskega učinka na očistek lamivudina.	Lamivudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Stavudin: 30/40 mg 2-krat na dan	AUC stavudina ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stavudina ND C _{max} stavudina ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi so bile ravni nespremenjene.	Stavudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tenofovir 300 mg na dan	Ravni tenofovirja v plazmi ostanejo med sočasnim dajanjem z nevirapinom nespremenjene. Raven nevirapina v plazmi se pri sočasnem dajanju tenofovirjem ni spremenila.	Tenofovir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Zidovudin 100-200 mg 3-krat na dan	AUC zidovudina ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} zidovudina ND C _{max} zidovudina ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin ni vplival na njegovo farmakokinetiko.	Zidovudin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov. Z zidovudinom pogosto povezujejo granulocitopenijo. Če bolniki sočasno prejemajo nevirapin in zidovudin, predvsem pediatrični bolniki in bolniki, ki se zdravijo z večjimi odmerki zidovudina ali imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga, obstaja pri njih povečano tveganje pojava granulocitopenije, zlasti če imajo napredovalo bolezen zaradi okužbe s HIV. Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati hematološke parametre.

NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)		
Efavirenz 600 mg na dan	AUC efavirenza ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} efavirenza ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} efavirenza ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Sočasnega dajanja efavirenza in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4), ker se toksični učinki seštevajo in v primerjavi z dajanjem enega ali drugega NNRTI samega ni dodatne koristi (za rezultate študije 2NN glejte poglavje 5.1 zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem).
Etravirin	Pri sočasni uporabi etravirina in nevirapina se lahko pomembno zmanjša koncentracija etravirina v plazmi in izgubi njegov terapevtski učinek.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Rilpivirin	Interakcij niso raziskali.	Sočasnega dajanja zdravila Viramune in NNRTI ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
PI (zaviralci proteaze)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg na dan 400/100 mg na dan	<u>atazanavir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} atazanavirja/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>atazanavir/r 400/100 mg</u> AUC atazanavirja/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} atazanavirja/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} atazanavirja/r ↔ 1,02 (0,85–1,24) (v primerjavi s 300/100 mg brez nevirapina) AUC nevirapina ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} nevirapina ↑ 1,32 (1,22–1,43) C _{max} nevirapina ↑ 1,17 (1,09–1,25)	Sočasnega dajanja atazanavirja z ritonavirjem in zdravila Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2-krat na dan	AUC darunavirja ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} darunavirja ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} darunavirja ↑ 1,40 (1,14-1,73) AUC nevirapina ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} nevirapina ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} nevirapina ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

Fosamprenavir 1400 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} amprenavirja ↓ 0,65 (0,49-0,85) C _{max} amprenavirja ↓ 0,75 (0,63-0,89) AUC nevirapina ↑ 1,29 (1,19-1,40) C _{min} nevirapina ↑ 1,34 (1,21-1,49) C _{max} nevirapina ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Če fosamprenavirja ne dajemo hkrati z ritonavirjem, sočasne uporabe fosamprenavirja in zdravila Viramune ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
Fosamprenavir/ritona-vir 700/100 mg 2-krat na dan	AUC amprenavirja ↔ 0,89 (0,77-1,03) C _{min} amprenavirja ↓ 0,81 (0,69-0,96) C _{max} amprenavirja ↔ 0,97 (0,85-1,10) AUC nevirapina ↑ 1,14 (1,05-1,24) C _{min} nevirapina ↑ 1,22 (1,10-1,35) C _{max} nevirapina ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2-krat na dan	<u>Odrasli bolniki:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Pri kombiniranju z zdravilom Viramune priporočajo povečanje odmerka lopinavirja z ritonavirjem do 533/133 mg (4 kapsule) ali 500/125 mg (5 tablet po 100/25 mg) 2-krat na dan ob jedi. Odmerka zdravila Viramune ni treba prilagoditi, če ga dajemo hkrati z lopinavirjem.
Lopinavir/ritonavir (peroralna raztopina) 300/75 mg/m ² 2-krat na dan	<u>Otroci:</u> AUC lopinavirja ↓ 0,78 (0,56-1,09) C _{min} lopinavirja ↓ 0,45 (0,25-0,82) C _{max} lopinavirja ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Pri otrocih je potrebno presoditi o povečanju odmerjanja kombinacije lopinavirja in ritonavirja na 2-krat 300 mg/m ² in 75 mg/m ² ob jedi, kadar jo uporabljamo v kombinaciji z zdravilom Viramune, zlasti pri bolnikih, pri katerih sumimo na zmanjšano občutljivost za kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.
Ritonavir 600 mg 2-krat na dan	AUC ritonavirja ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} ritonavirja ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} ritonavirja ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Sočasno dajanje ritonavirja ne povzroči nikakršne klinično pomembne spremembe ravni nevirapina v plazmi.	Ritonavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Sakvinavir/ritonavir	Manjše število podatkov, ki so na voljo o uporabi mehkih želatinskih kapsul sakvinavirja ob sočasnem jemanju ritonavirja, ne kaže na klinično pomembno interakcijo med sakvinavirjem ob sočasnem jemanju ritonavirja in nevirapina.	Sakvinavir z ritonavirjem in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2-krat na dan	Specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Omejeni podatki iz raziskave faze IIa pri bolnikih okuženih s HIV kažejo na	Tipranavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

	klinično nepomembno 20-odstotno zmanjšanje C_{min} TPV.	
Fuzijski zaviralci (zaviralci zlitja)		
Enfuvirtid	Glede na presnovno pot med enfuvirtidom in nevirapinom ni pričakovati klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med enfuvirtidom in nevirapinom.	Enfuvirtid in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Maravirok 300 mg na dan	AUC maraviroka \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) C_{min} maraviroka ND C_{max} maraviroka \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi Nevirapinovit koncentracij niso merili. Ni pričakovanega vpliva.	Maravirok in zdravilo Viramune lahko dajemo sočadno brez prilagajanja odmerkov.
Zaviralci integraze		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcija ni raziskana. Kobicistat je zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A, ki znatno zavira jetrne encime in tudi druge presnovne poti. Pri sočasnem dajanju bi se verjetno spremenile ravni kobicistata in zdravila Viramune v plazmi.	Sočasno dajanje zdravila Viramune in elvitegravirja v kombinaciji s kobicistatom je odsvetovano (glejte poglavje 4.4).
Raltegravir 400 mg 2-krat na dan	Ni kliničnih podatkov. Zaradi raltegravirjeve presnovne poti predvidoma ne prihaja do interakcije.	Raltegravir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.
Antibiotiki		
Klaritromicin 500 mg 2-krat na dan	AUC klaritromicina \downarrow 0,69 (0,62-0,76) C_{min} klaritromicina \downarrow 0,44 (0,30-0,64) C_{max} klaritromicina \downarrow 0,77 (0,69-0,86) AUC klaritromicinovega presnovka 14-OH \uparrow 1,42 (1,16-1,73) C_{min} klaritromicinovega presnovka 14-OH \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) C_{max} klaritromicinovega presnovka 14-OH \uparrow 1,47 (1,21-1,80) AUC nevirapina \uparrow 1,26 C_{min} nevirapina \uparrow 1,28 C_{max} nevirapina \uparrow 1,24 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi	Izpostavljenost klaritromicina se je pomembno zmanjšala, izpostavljenost presnovku 14-OH pa povečala. Ker je klaritromicinov aktivni presnovek zmanjšal delovanje proti kompleksu <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , se skupno delovanje proti povzročitelju lahko spremeni. Presoditi je treba o uporabo alternativnih zdravil namesto klaritromicina, na primer azitromicina. Priporočeno je natančno spremljanje zaradi odkrivanja jetrnih sprememb.
Rifabutin 150 ali 300 mg na dan	AUC rifabutina \uparrow 1,17 (0,98-1,40) C_{min} rifabutina \leftrightarrow 1,07 (0,84-1,37) C_{max} rifabutina \uparrow 1,28 (1,09-1,51)	Ni pomembnega učinka na srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov rifabutina in zdravila Viramune. Rifabutin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno

	<p>AUC presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{\min} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{\max} presnovka 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Poročali so o klinično nepomembnem povečanju navideznega očistka nevirapina (za 9 %) v primerjavi s prejšnjimi kontrolnimi podatki.</p>	<p>brez prilagajanja odmerkov. Toda zaradi razlike med bolniki se lahko pri nekaterih močno poveča izpostavljenost rifabutinu, kar poveča nevarnost njegovih toksičnih učinkov. Zato je pri sočasnem dajanju potrebna previdnost.</p>
Rifampicin 600 mg na dan	<p>AUC rifampicina ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{\min} rifampicina ND C_{\max} rifampicina ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>AUC nevirapina ↓ 0,42 C_{\min} nevirapina ↓ 0,32 C_{\max} nevirapina ↓ 0,50 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi</p>	<p>Rifampicina in zdravila Viramune ni priporočljivo dajati sočasno. (glejte poglavje 4.4). Zdravniki, ki zdravijo bolnike s sočasno tuberkulozo in v sklopu zdravljenja uporabljajo zdravilo Viramune, lahko presodijo o sočasnem dajanju z rifabutinom.</p>
Antimikotiki		
Flukonazol 20 mg na dan	<p>AUC flukonazola ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{\min} flukonazola ↔ 0,93 (0,86-1,01) C_{\max} flukonazola ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapinu: izpostavljenost: ↑ 100 % v primerjavi s prejšnjimi podatki, ki so veljali za samostojno uporabo nevirapina.</p>	<p>Zaradi nevarnosti povečane izpostavljenosti zdravilu Viramune moramo biti pri sočasnem dajanju teh zdravil previdni in bolnike skrbno spremljati.</p>
Itrakonazol 200 mg na dan	<p>AUC itrakonazola ↓ 0,39 C_{\min} itrakonazola ↓ 0,13 C_{\max} itrakonazola ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: farmakokinetični parametri nevirapina se niso pomembno spremenili.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju teh zdravil je treba presoditi o povečanju intrakonazolovega odmerka.</p>
Ketokonazol 400 mg na dan	<p>AUC ketokonazola ↓ 0,28 (0,20-0,40) C_{\min} ketokonazola ND C_{\max} ketokonazola ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin: raven v plazmi: ↑ 1,15-1,28 v primerjavi s prejšnjimi, kontrolnimi vrednostmi.</p>	<p>Sočasnega dajanja ketokonazola in zdravila Viramune ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).</p>

PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA KRONIČNI HEPATITIS B IN C		
Adefovir	Izsledki raziskav <i>in vitro</i> so pokazali, da ima adefovir šibak antagonistični učinek na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili in zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Adefovir ni vplival na nobeno od pomembnih izooblik CYP, za katere je znano, da pri človeku sodelujejo v presnovi zdravil, izloča pa se skozi ledvice. Klinično pomembne interakcije med zdraviloma ni pričakovati.	Adefovir in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Entekavir	Entekavir ni substrat, induktor ali zaviralec encimov citokroma P450 (CYP450). Glede na presnovno pot entekavirja ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Entekavir in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Interferoni (pegilirana interferona alfa 2a in alfa 2b)	Interferoni nimajo znanega učinka na CYP 3A4 ali 2B6. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Interferone in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Ribavirin	Izsledki raziskav <i>in vitro</i> so pokazali šibak antagonistični učinek ribavirina na nevirapin (glejte poglavje 5.1). Tega s kliničnimi preskušnji niso potrdili, zmanjšane učinkovitosti ni pričakovati. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450; iz raziskav o toksičnosti pa ni dokazov, ki bi kazali, da ribavirin inducira jetrne encime. Klinično pomembnih interakcij med zdraviloma ni pričakovati.	Ribavirin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
Telbivudin	Telbivudin ni substrat, induktor ali zaviralec encimskega sistema P450 (CYP450). Glede na presnovno pot telbivudina ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdraviloma.	Telbivudin in Viramune lahko dajemo sočasno, brez prilagajanja odmerkov.
ANTACIDI		
Cimetidin	Cimetidin: ni pomembnejšega vpliva na cimetidinove farmakokinetične parametre. C_{\min} nevirapina \uparrow 1,07	Cimetidin in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilagajanja odmerkov.

ANTITROMBOTIKI		
Varfarin	Medsebojno delovanje nevirapina in antitrombotika varfarina je kompleksno. Pri sočasni uporabi je možno podaljšanje in skrajšanje časa strjevanja.	Natančno je treba spremljati antikoagulacijo.
KONTRACEPTIVI		
Depo medroksiprogesteron acetat (DMPA), 150 mg vsake 3 mesece	AUC DMPA ↔ C _{min} DMPA ↔ C _{max} DMPA ↔ AUC nevirapina ↑ 1,20 C _{max} nevirapina ↑ 1,20	Pri sočasnem dajanju zdravila Viramune se zaviralni učinki DMPA na ovulacijo niso spremenili. DMPA in zdravilo Viramune lahko dajemo sočasno brez prilaganja odmerkov.
Etinilestradiol (EE), 0,035 mg	AUC EE ↓ 0,80 (0,67-0,97) C _{min} EE ND C _{max} EE ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Ženske, ki jemljejo zdravilo Viramune, hormonskih metod kontracepcije ne smejo uporabljati kot edino metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost ustreznih odmerkov hormonskih kontraceptivov (za peroralno jemanje ali druge načine uporabe) v kombinaciji z zdravilom Viramune, razen DMPA, nista raziskani.
Noretindron (NET) 1,0 mg na dan	AUC NET ↓ 0,81 (0,70-0,93) C _{min} NET ND C _{max} NET ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKI/ OPIOIDI		
Metadon, individualni odmerki	AUC metadona ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} metadona ND C _{max} metadona ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Bolnike na metadonu, pri katerih uvedemo zdravljenje z zdravilom Viramune, je treba spremljati, da bi odkrili znake odtegnitve, in odmerke metadona ustrezno prilagoditi.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
Šentjanževka	Serumsko raven nevirapina lahko zmanjša sočasna uporaba zeliščnega pripravka iz šentjanževke (<i>Hypericum perforatum</i>). To je posledica indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo, ali transportnih beljakovin ali obojih, ki jo povzročata šentjanževka.	Zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, in zdravila Viramune ne smemo dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Če bolnik že jemlje šentjanževko, je treba preveriti raven nevirapina in po možnosti virusa, bolnik pa naj jo preneha jemati. Raven nevirapina se lahko po ukinitvi šentjanževke poveča. Odmerek zdravila Viramune je včasih treba prilagoditi. Indukcija lahko traja najmanj dva tedna po prekinitvi jemanja šentjanževke.

Drugi podatki:

Nevirapinovi presnovki: raziskave, v katerih so uporabili človeške jetrne mikrosome, so pokazale, da na nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov ne vplivajo dapson, rifabutin, rifampicin in kombinacija trimetoprima in sulfametoksazola. Ketokonazol in eritromicin sta nastajanje nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov pomembno zavirala.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi peroralnih kontraceptivov ne smejo uporabljati kot edine metode za nadzor rojstev, ker lahko nevirapin zmanjša njihovo koncentracijo teh zdravil v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Razpoložljivi podatki pri nosečnicah ne kažejo na anomalije ali okvare pri zarodku oziroma novorojenčku zaradi toksičnosti. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. V raziskavah o vplivu na razmnoževanje, ki so jih izvajali pri brejih podganah in kuncih, niso odkrili zaznavne teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Na voljo ni ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav pri nosečnicah. Nosečnicam moramo nevirapin predpisovati previdno (glejte poglavje 4.4). Ker je hepatotoksičnost pogostejša pri ženskah s številom celic CD4 nad 250 celic/mm³ in izmerljivo ravniyo HIV-1 RNA v plazmi (50 ali več kopij/ml), je treba ta stanja pri odločitvi o zdravljenju upoštevati (glejte poglavje 4.4). Na voljo ni dovolj dokazov za trditev, da odsotnost povečanega tveganja za toksičnost pri že zdravljenih ženskah, ki imajo ob uvedbi nevirapina neizmerljivo virusno breme (manj kot 50 kopij/ml HIV-1 v plazmi) in število celic CD4 nad 250 celic/mm³ velja tudi za nosečnice. V vseh raziskavah z naključno izbiro preizkušank, v katerih so proučevali prav ta pojav, so nosečnice izključili, poleg tega je bilo število nosečnic premajhno tudi v kohortnih raziskavah in pri metaanalizah.

Dojenje

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

V raziskavah o vplivu na sposobnost razmnoževanja so pri podganah zasledili manjšo plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih študij o sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Bolnikom je treba povedati, da se med zdravljenjem z nevirapinom lahko pojavijo neželeni učinki, na primer utrujenost. Svetovati jim je treba, naj bodo med vožnjo ali pri upravljanju strojev previdni. Če bodo utrujeni, naj se izogibajo dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

V klinični študiji 1100.1486 (VERx VE) so se pri bolnikih, ki zdravila še niso prejeli, med zdravljenjem z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem (vključno z uvajalnim obdobjem zdravljenja z obliko zdravila s takojšnjim sproščanjem) najpogosteje pojavili naslednji neželeni učinki: izpuščaj, slabost, nenormalni jetrni izvidi, glavobol, utrujenost, hepatitis, trebušna bolečina, driska in vročina. Med jemanjem zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem niso zasledili novih neželenih učinkov, ki bi se razlikovali od že znanih med zdravljenjem z zdravilom Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem ali peroralno suspenzijo.

Izkušnje z nevirapinom po pridobitvi dovoljenja za promet kažejo, da so najresnejši neželeni učinki Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, hude oblike hepatitisa/jetna odpoved in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, za katere sta značilna izpuščaj s splošnimi simptomi, kot so vročina, artralgiya, mialgiya in limfadenopatija, in prizadetost visceralnih organov, ki se kaže kot hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije. Prvih 18 tednov je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročila navajajo naslednje neželene učinke, ki so lahko vzročno povezani z dajanjem zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem. Podatki o pogostnosti temeljijo na neobdelanih stopnjah pojavnosti neželenih učinkov v skupini bolnikov, ki so jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem (uvajalno obdobje, preglednica 1), in skupini bolnikov, ki so jemali zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem (faza po naključnem razvrščanju ali vzdrževalna faza, preglednica 2) v klinični študiji 1100.1486, v kateri je 1068 bolnikov jemalo zdravilo Viramune ob osnovnem zdravljenju s tenofovirjem ali emtricitabinom.

Razdelitev po pogostnosti: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000).

Preglednica 1: Uvajalno obdobje zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni granulocitopenija
redki anemija

Bolezni imunskega sistema

občasni preobčutljivost (tudi anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, anafilaktična reakcija

Bolezni živčevja

pogosti glavobol

Bolezni prebavil

pogosti trebušna bolečina, navzea, driska
občasni bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni zlatenica, fulminantni hepatitis (ki je lahko usoden)
redki hepatitis (tudi huda in življenjsko nevarna hepatotoksičnost) (0,09 %)

Bolezni kože in podkožja

pogosti izpuščaj (6,7 %)
občasni Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (ki sta lahko usodna) (0,2 %), angioedem, urtikarija

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

Občasni artralgijska, mialgijska

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti utrujenost, pireksija

Preiskave

občasni nenormalen izvid jetrnih preiskav (povečana raven alanin-aminotransferaze; povečana raven transaminaz; povečana raven aspartat-aminotransferaze; povečana raven gama-glutamyl-transferaze; povečana raven jetrnih encimov; hipertransaminazemija), znižana raven fosforja v krvi, zvišan krvni tlak

Preglednica 2: Obdobje vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni anemija, granulocitopenija

Bolezni imunskega sistema

občasni preobčutljivost (tudi anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, anafilaktična reakcija

Bolezni živčevja

pogosti glavobol

Bolezni prebavil

pogosti trebušna bolečina, navzea, bruhanje, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti hepatitis (tudi huda in življenjsko nevarna hepatotoksičnost) (1,6 %)

občasni zlatenica, fulminantni hepatitis (ki je lahko usoden)

Bolezni kože in podkožja

pogosti izpuščaj (5,7 %)

občasni Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (ki sta lahko usodna) (0,6 %), angioedem, urtikarija

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

občasni artralgijska, mialgijska

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti utrujenost

občasni pireksija

Preiskave

pogosti nenormalen izvid jetrnih preiskav (povečana raven alanin-aminotransferaze; povečana raven transaminaz; povečana raven aspartat-aminotransferaze; povečana raven gama-glutamyl-transferaze; povečana raven jetrnih encimov; hipertransaminazemija), znižana raven fosforja v krvi, zvišan krvni tlak

Opis izbranih neželenih učinkov

Sledeče neželene učinke so odkrili v drugih študijah nevirapina ali v času spremljanja zdravila po začetku trženja, ne pa tudi v nadzorovani klinični študiji pri naključno izbranih bolnikih 1100.1486. Ker granulocitopenije, reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, anafilaktične reakcije, zlatenice, fulminantnega hepatitisa (ki je lahko usoden), znižane ravni fosforja v krvi in zvišanega krvnega tlaka v uvajalnem obdobju zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem v študiji 1100.1486 niso zasledili, so njihovo kategorijo pogostnosti ocenili s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, ki so bili izpostavljeni nevirapinu s takojšnjim sproščanjem v uvajalnem obdobju zdravljenja v nadzorovani klinični študiji 1100.1486 z naključno izbiro bolnikov (n = 1.068).

Ker anemije, granulocitopenije, anafilaktične reakcije, zlatenice, Stevens-Johnsonovega sindroma/toksične epidermalne nekrolize (ki sta lahko usodna), angioedema, znižane koncentracije fosforja v krvi in zvišanega krvnega tlaka v vzdrževalnem obdobju zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem v študiji 1100.1486 niso zasledili, so njegovo kategorijo pogostnosti ocenili s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, ki so bili izpostavljeni nevirapinu s takojšnjim sproščanjem v vzdrževalnem obdobju zdravljenja v nadzorovani klinični študiji 1100.1486 z naključno izbiro bolnikov (n = 505).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Med dajanjem nevirapina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o naslednjih neželenih učinkih: pankreatitisu, periferni nevropatiji in trombocitopeniji. Običajno so bili povezani z

drugimi protiretrovirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, če uporabljamo nevirapina v kombinaciji z drugimi zdravili. Verjetno pa takšni neželeni učinki niso posledica zdravljenja z nevirapinom. Redko so poročali o sindromu jetrno-ledvične odpovedi.

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Koža in podkožje

Najpogostnejši klinični toksični učinek nevirapina je izpuščaj. Izpuščaj je običajno blag do zmerno hud, v obliki makulopapularnih eritemskih kožnih erupcij, s srbežem ali brez njega, ki se pojavi na trupu, obrazu in okončinah. Poročajo o preobčutljivosti (vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom in urtikarijo). Izpuščaj se pojavi sam ali v sklopu reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi, kjer ga značilno spremljajo splošni simptomi, kot so vročina, artralgija, mialgija in limfadenopatija, ter prizadetost visceralnih organov, npr. hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija in motnje ledvične funkcije.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nevirapinom, so se pojavile hude in življenjsko nevarne kožne reakcije, tudi Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Poročajo o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in reakcije na zdravilo z eozinofijo in sistemskimi simptomi s smrtnim izidom. Huda oblika izpuščaja se je večinoma pojavila v prvih 6 tednih zdravljenja in jo je bilo včasih treba zdraviti v bolnišnici, en bolnik pa je potreboval kirurški poseg (glejte poglavje 4.4).

V študiji 1100.1486 (VERxVE) so bolniki, ki se do tedaj še niso zdravili s protiretrovirusnim zdravilom, jemali enkrat na dan, 14 dni, uvajalne odmerke zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg ($n = 1.068$). Nato so jih naključno razvrstili v skupino, v kateri so dvakrat na dan jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg, in v skupino, v kateri so enkrat na dan jemali zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem. Vsi bolniki so kot osnovno zdravljenje jemali tenofovir + emtricitabin. Podatki o varnosti zajemajo vse obiske bolnikov do trenutka, ko je zadnji zaključil 144-tedensko sodelovanje v raziskavi. Zajemajo tudi podatke o varnosti, pridobljene med obiski bolnikov v odprtem podaljšku raziskave po 144. tednu (v katerem so lahko sodelovali bolniki iz obeh zdravljenih skupin, ki so zaključili 144-tedensko slepo fazo raziskave). Hud ali življenjsko nevaren izpuščaj, ki je bil predvidoma povezan z zdravljenjem z nevirapinom, se je pojavil pri 1,1 % bolnikov, ki so med uvajalnim zdravljenjem jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem. Hud izpuščaj se je pojavil pri 1,4 % in 0,2 % bolnikov, ki so v obdobju po naključni razvrstitvi v skupine jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem ali zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem. V fazi naključne razvrstitve v tej raziskavi niso poročali o življenjsko nevarnih primerih izpuščaja (4. stopnji), ki bi bili povezani z zdravilom Viramune. V študiji so poročali o šestih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma; vsi razen enega so se pojavili v prvih 30 dneh zdravljenja z nevirapinom.

V študiji 1100.1526 (TRANxITION) so bolnike, ki so se najmanj 18 tednov zdravili z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg dvakrat na dan, naključno razvrstili v skupino zdravljenjo z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem po 400 mg enkrat na dan ($n = 295$) ali v nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem ($n = 148$). V tej študiji noben bolnik v nobeni skupini ni imel izpuščaja 3. ali 4. stopnje.

Najpogostnejša sprememba laboratorijskih izvidov je povečanje ALAT, ASAT, GGT, skupnega bilirubina in alkalne fosfataze pri preiskavah jetrne funkcije. Najpogostnejše je nesimptomatično povečanje ravni GGT. Poročajo o primerih zlatenice. Pri bolnikih, ki so prejeli nevirapin, poročajo o primerih hepatitisa (hude in življenjsko nevarne toksičnosti za jetra, tudi fulminantnega hepatitisa s smrtnim izidom). Najboljši napovednik resnega jetrnega dogodka je bilo začetno povečanje parametrov jetrne funkcije. Prvih 18 tednov zdravljenja je kritično obdobje, v katerem moramo bolnika skrbno opazovati (glejte poglavje 4.4).

V študiji 1100.1486 (VERxVE) so bolniki, ki se do tedaj še niso zdravili s protiretrovirusnim zdravilom, jemali enkrat na dan, 14 dni, uvajalne odmerke zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg. Nato so jih naključno razvrstili v skupino, v kateri so dvakrat na dan jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg, in v skupino, v kateri so enkrat na dan jemali zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem. Vsi bolniki so kot osnovno zdravljenje jemali tenofovir + emtricitabin. Bolnice so imele ob sprejemu v raziskavo število CD4 < 250 celic/mm³, bolniki pa < 400 celic/mm³. Podatke o možnih simptomih jetrnih dogodkov so zbirali prospektivno. Podatki o varnosti zajemajo vse kontrolne obiske do trenutka, ko je zadnji bolnik končal 144 teden študije. Pojavnost simptomatskih jetrnih dogodkov je bila med uvajalnim obdobjem z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem 0,5 %, potem pa 2,4 % v skupini, ki je jemala zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem, in 1,6 % v skupini, ki je jemala zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem. V študiji VERxVE je bila skupna pojavnost simptomatskih jetrnih dogodkov pri moških in ženskah primerljiva.

V študiji 1100.1526 (TRANxITION) v nobeni zdravljene skupini bolnikov niso zasledili kliničnih jetrnih dogodkov 3. ali 4. stopnje.

Pediatrična populacija

Na podlagi izkušenj iz kliničnih študij z zdravilom Viramune s takojšnjim učinkom in peroralno suspenzijo, v katere je bilo vključenih 361 otrok, od katerih je večina prejela kombinirano zdravljenje z ZDV ali/in ddI, so bili najpogostnejši z nevirapinom povezani neželeni dogodki podobni kot pri odraslih. Granulocitopenija, je bila pogostejša pri otrocih. V odprti klinični študiji (ACTG 180), se je granulocitopenija, ki je bila po oceni raziskovalcev povezana z zdravilom, pojavila pri 5/37 (13,5 %) bolnikov. V dvojno slepi s placebom nadzorovani raziskavi ACTG 245 so resno, z zdravilom povezano, granulocitopenijo zasledili pri 5 od 305 bolnikov (1,6 %). Pri tej populaciji so poročali o posamičnih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma/sindroma prehoda Stevens-Johnsonovega sindroma v toksično epidermalno nekrolizo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za prevelik odmerek nevirapina ni znanega antidota. Poročajo o dajanju prevelikih odmerkov zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem v razponu od 800 do 6000 mg na dan do 15 dni. Pri bolnikih je povzročilo edeme, nodozne eriteme, utrujenost, vročino, glavobol, nespečnost, slabost, pljučne infiltrate, izpuščaj, vrtoglavico, bruhanje, povečanje transaminaz in zmanjšanje telesne mase. Vsi naštetni učinki so po ukinitvi nevirapina minili.

Pediatrična populacija

Poročali so o primeru masivnega prevelikega odmerjanja pri novorojenčku. Zaužiti odmerek je bil 40-krat večji od priporočenega odmerka, ki je 2 mg/kg na dan. Pojavili sta se izolirana nevtopenija in

hiperlaktatemija, ki sta v enem tednu spontano minili brez kliničnih zapletov. Leto pozneje je bil otrokov razvoj normalen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih okužb, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AG01.

Mehanizem delovanja

Nevirapin je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1. Nevirapin je nekompetitiven zaviralec reverzne transkriptaze HIV-1, nima pa biološko pomembnega zaviralnega učinka na reverzno transkriptazo HIV-2 ali evkariotske DNA-polimeraze α , β , γ in δ).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Srednja vrednost EC_{50} nevirapina (ob 50 % zaviralni koncentraciji) je bila 63 nM proti naboru izolatov HIV-1 iz skupine M genotipskih skupin A, B, C, D, F, G in H ter rekombinantnim oblikam v obtoku (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG in CRF12_BF, ki se razmnožujejo v človeških embrionalnih ledvičnih celicah 293. Pri naboru 2923 kliničnih izolatov HIV-1, pretežno podtipa B, je bila srednja vrednost EC_{50} 90 nM. Podobne vrednosti EC_{50} dobimo, če izmerimo nevirapinovo protivirusno aktivnost pri enojedrnih celicah periferne krvi, makrofagih iz monocitov ali limfoblastoidni celični liniji. Nevirapin v celični kulturi ni učinkoval protivirusno na izolate HIV-1 iz skupine O ali izolate HIV-2.

Nevirapin je deloval *in vitro* v kombinaciji z efavirenzom od močno antagonistično na HIV-1 (glejte poglavje 4.5) in aditivno do antagonistično z zaviralcem proteaze ritonavirjem ali s fuzijskim zaviralcem enfuvirtidom. V kombinaciji z zaviralci proteaze amprenavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, lopinavirjem, sakvinavirjem in tipranavirjem ter zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI) abakavirjem, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem in zidovudinom je deloval na HIV-1 aditivno do sinergistično. Na učinek nevirapina proti HIV-1 sta *in vitro* delovala antagonistično adefovir, zdravilo proti virusu hepatitisa B (HBV), in ribavirin, zdravilo proti virusu hepatitisa C.

Odpornost

V celični kulturi se pojavljajo izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo (100- do 250-krat) za nevirapin. Genotipska analiza je pokazala mutacije genov Y181C in/ali V106A pri RT virusa HIV-1, odvisno od virusnega seva in uporabljene celične linije. Čas do pojava odpornosti proti nevirapinu v celični kulturi se ni spremenil, če so nevirapin uporabili v kombinaciji z več drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

Genotipske analize izolatov, odvzetih bolnikom, ki prej še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha ($n = 71$), prejeli pa so nevirapin enkrat na dan ($n = 25$) ali dvakrat na dan ($n = 46$) v kombinaciji z lamivudinom in stavudinom 48 tednov, so pokazale, da so izolati 8/25 oziroma 23/46 bolnikov vsebovali eno ali več naslednjih substitucij, povezanih z odpornostjo proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze:

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

Genotipsko so analizirali izolate 86 bolnikov, ki v preteklosti še niso jemali protiretrovirusnih zdravil, in ki so prekinili študijo VERxVE (1100.1486) po virološkem neuspehu (ponovnem pojavu, delnem odgovoru) ali zaradi neželenega dogodka ali se jim je virusno breme med študijo prehodno povečalo. Analiza vzorcev bolnikov, ki so jemali dvakrat na dan zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem ali enkrat na dan zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji s tenofovirjem in

emtricitabinom, je pokazala, da so vsebovali izolati 50 bolnikov z odpornostjo povezane mutacije, ki so pri zdravljenju z nevirapinom pričakovane. Od teh 50 bolnikov se je pri 28 razvila odpornost proti efavirenzu, pri 39 pa proti etravirinu (najpogostejša z odpornostjo povezana mutacija je bila Y181C). Razlik, ki bi bile povezane s farmacevtsko obliko (dvakrat na dan oblika s takojšnjim sproščanjem ali enkrat na dan oblika s podaljšanim sproščanjem).

Mutacije, ki so jih zasledili med neuspešnim zdravljenjem, so pri nevirapinu pričakovane. Odkrili so dve novi substituciji na kodonih, ki so jih že prej povezovali z odpornostjo proti nevirapinu: en bolnik z Y181I v skupini z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem in en bolnik z Y188N v skupini z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem. Odpornost proti nevirapinu so potrdili s fenotipom.

Navzkrižna odpornost

In vitro so ugotovili hiter pojav sevov HIV, ki so navzkrižno odporni proti nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze. Pričakovana posledica virološkega neuspeha z nevirapinom je navzkrižna odpornost proti efavirenzu. Na podlagi preizkusa odpornosti lahko v nadaljevanju uporabimo režim zdravljenja, ki zajema etravirin.

Navzkrižna odpornost med nevirapinom ter zaviralci proteaze HIV, zaviralci integraze HIV ali zaviralci vstopa HIV ni verjetna, ker so ciljni encimi različni. Podobno je majhna možnost navzkrižne odpornosti med nevirapinom in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, ker imajo molekule različna vezavna mesta na reverzni transkriptazi.

Klinični izsledki

Zdravilo Viramune so ocenjevali pri že zdravljenih kot nezdravljenih bolnikih.

Klinične študije s tabletami s podaljšanim sproščanjem

Klinična učinkovitost zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem temelji na podatkih, ki so jih pridobili v 48 tednih dvojno slepe študije 3. faze z dvojnimi placebom pri naključno izbranih še nezdravljenih bolnikih (VERxVE – študija 1100.1486) in na podatkih, ki so jih zbrali v 24 tednih odprte študije pri naključno izbranih bolnikih, ki so zamenjali zdravilo Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem, katere so jemali dvakrat na dan, z zdravilom Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, ki jih jemljejo enkrat na dan (TRANxITION – študija 1100.1526).

Prvič zdravljeni bolniki

VERxVE (1100.1486) je študija 3. faze, v kateri so prvič zdravljeni bolniki 14 dni jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem v odmerkih po 200 mg enkrat na dan, nato so jih naključno razvrstili v skupino za zdravljenje z odmerjanjem zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg dvakrat na dan ali z odmerjanjem zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem po 400 mg enkrat na dan. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje s tenofovirjem + emtricitabinom. Stratifikacijo pri naključni razvrstitvi so izvedli s presejanjem ravni HIV-1 RNK (≤ 100.000 kopij/ml in > 100.000 kopij/ml). Izbrani demografski podatki in izhodiščne značilnosti bolezni so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1. Demografski podatki in izhodiščne značilnosti bolezn v raziskavi 1100.1486

	Zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem n=508*	Zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem n=505
Spol		
- moški	85%	85%
- ženski	15%	15%
Rasa		
- belci	74%	77%
- črnci	22%	19%
- Azijci	3%	3%
- drugo**	1%	2%
Regija		
- Severna Amerika	30%	28%
- Evropa	50%	51%
- Latinska Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Izhodiščna raven HIV-1 RNK v plazmi (log₁₀ kopiu/ml)		
– srednja vrednost (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100.000	66%	67%
- > 100.000	34%	33%
Izhodiščno število CD4 (celic/mm³)		
– srednja vrednost (SD)	228 (86)	230 (81)
Podtip HIV-1		
- B	71%	75%
- Ne-B	29%	24%

* Zajema 2 bolnika, ki sta bila naključno razvrščena, toda nista nikoli prejela prikritih zdravil.

** Zajema ameriške Indijance ali domorodce na Aljaski in prebivalce Havajev oziroma Pacifiških otokov.

Preglednica 2 vsebuje podatke o izidih zdravljenja po 48 tednih v študiji VERxVE (1100.1486). Podatki zajemajo vse bolnike, ki so jih naključno razvrstili po 14-dnevnem uvajalnem zdravljenju z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem in so prejeli vsaj en odmerek prikritega zdravila.

Preglednica 2. Izidi po 48 tednih v študiji 1100.1486*

	Zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem n = 506	Zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem n = 505
Bolnik z virološkim odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml)	75,9%	81,0%
Virološki neuspeh	5,9%	3,2%
- do vključno 48. tedna ni bilo supresije	2,6%	1,0%
- ponovitev	3,4%	2,2%
Prekinitev jemanja zdravila pred 48. tednom	18,2%	15,8%
- smrt	0,6%	0,2%
- neželeni dogodki	8,3%	6,3%
- drugo**	9,3%	9,4%

* Zajema bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek prikritega zdravila po naključni razvrstitvi.

Izključeni so bolniki, ki so prekinili zdravljenje med uvajalnim obdobjem.

** Zajema bolnike, za katere ni bilo podatkov o sledenju, so umaknili privolitev, niso upoštevali predpisanega zdravljenja ali zdravilo ni bilo učinkovito, nosečnice in druge bolnike.

Po 48 tednih je bila srednja sprememba izhodiščnega števila CD4 184 celic/mm³ v skupini bolnikov, ki so jemali zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem, in 197 celic/mm³ v skupini bolnikov, ki so jemali zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem.

V preglednici 3 so prikazani izidi v študiji 1100.1486 po 48 tednih (po naključni razvrstitvi) v primerjavi z izhodiščnim virusnim bremenom.

Preglednica 3. Izidi po 48 tednih v študiji 1100.1486 v primerjavi z izhodiščnim virusnim bremenom*

	Število bolnikov z odzivom/skupno število (%)		Razlika v % (95-odstotni IZ)
	Zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem	Zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem	
Izhodiščno virusno breme s HIV-1			
- ≤ 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)
skupna	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4.9 (-0,1, 10,0)**

* Zajema bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek prikritega zdravila po naključni razvrstitvi. Izključeni so bolniki, ki so prekinili zdravljenje med uvajalnim obdobjem.

** Cochranova statistika z Yeatsovimi popravki za izračun variance

Skupni delež bolnikov, ki so se v študiji 1100.1486 (vključno z uvajalnim obdobjem) odzivali na zdravljenje je $793/1.068 = 74,3\%$ ne glede na farmacevtsko obliko zdravila. Imenovalec 1.068 zajema 55 bolnikov, ki so zdravljenje prekinili med uvajalnim obdobjem in dva bolnika, ki sta bila naključno razvrščena, vendar se nikoli nista zdravila z odmerkom po naključni razvrstitvi. Imenovalec 793 je število bolnikov z odzivom na zdravljenje po 48 tednih (384 iz skupine, ki je jemala obliko s takojšnjim sproščanjem, in 409 iz skupine, ki je jemala obliko s podaljšanim sproščanjem).

Lipidi, sprememba v primerjavi z izhodiščno vrednostjo

Spremembe ravni lipidov na tešče v primerjavi z izhodiščno ravniijo so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4. Povzetek izhodiščnih laboratorijskih izvidov lipidov (s presejanjem) in po 48 tednih v študiji 1100.1486

	Zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem			Zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem		
	Izhodiščno stanje (srednja vrednost) n = 503	Po 48 tednih (srednja vrednost) n = 407	Sprememba v odstotkih* n = 406	Izhodiščno stanje (srednja vrednost) n = 505	Po 48 tednih (srednja vrednost) n = 419	Sprememba v odstotkih* 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
Skupni holesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Skupni holesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridi (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Spremenjeni odstotki pomenijo mediano spremembo pri enem bolniku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo za bolnike z izhodiščnimi vrednostmi in vrednostmi po 48 tednih, in ne enostavno razliko med izhodiščnimi vrednostmi in vrednostmi po 48 tednih.

Bolniki, ki so prešli z zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem na zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem

TRANxITION (1100.1526) je študija 3. faze, v kateri ocenjujejo varnost in protivirusno delovanje pri bolnikih, ki zamenjajo zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem za zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem. V tej odprti študiji so 443 bolnikov, ki so se že zdravili z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem v odmerkih po 200 mg, dvakrat na dan, in so imeli HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, v razmerju 2 : 1 naključno uvrstili v zdravljenje z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem v odmerkih po 400 mg, enkrat na dan, ali v zdravljenje z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem po 200 mg, dvakrat na dan. Približno polovica bolnikov je imela osnovno zdravljenje sestavljeno iz tenofovirja + emtricitabina, preostali pa so jemali abakavir sulfat + lamivudin ali zidovudin + lamivudin. Približno polovica bolnikov je pred sprejemom v študijo 1100.1526 že najmanj 3 leta prejela zdravilo Viramune.

Štiriindvajset tednov po naključni uvrstitvi v študijo TRANxITION je bil pri 92,6 % bolnikov, ki so dvakrat na dan jemali po 200 mg zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem, in 93,6 % bolnikov, ki so enkrat na dan jemali po 400 mg zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem, HIV-1 RNK še vedno manj kot 50 kopij/ml.

Pediatrična populacija

Izsledki analize podatkov iz 48-tedenskega obdobja v južnoafriški raziskavi BI 1100.1368 so potrdili, da je prenašanje odmerkov nevirapina po 4/7 mg/kg in 150 mg/m² dobro in da so bili učinkoviti v zdravljenju prvič zdravljenih pediatričnih bolnikov. V obeh skupinah z različnima odmerkoma se je odstotek celic CD4+ do 48. tedna zaznavno izboljšal. Oba režima odmerjanja sta poleg tega učinkovito zmanjšala virusno breme. V tej 48-tedenski raziskavi v nobeni od skupin z različnim odmerjanjem niso poročali o nepričakovanih izsledkih, povezanih z varnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Farmakokinetiko nevirapina so proučevali v študiji (študija 1100.1485) z enkratnim odmerkom zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem, v kateri je sodelovalo 17 zdravih prostovoljcev. Relativna biološka uporabnost nevirapina je bila po eni 400 mg tableti zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem, v primerjavi z dvema 200 mg tabletama zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem približno 75-odstotna. Srednja največja koncentracija nevirapina v plazmi je bila

2.060 ng/ml, merjena po srednjem času 24,5 ure po dajanju 400 mg zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem.

Farmakokinetiko zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem so proučevali tudi v študiji o večkratnih odmerkih (1100.1489), v katerih je sodelovalo 24 s HIV-1 okuženih bolnikov, ki so jim kronično zdravljenje z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem zamenjali z zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem. Nevirapinovi $AUC_{0-24,ss}$ in $C_{min,ss}$, izmerjeni po 19 dneh jemanja odmerkov po 400 mg zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem na tešče, enkrat na dan, sta bili 80 % in 90 % $AUC_{0-24,ss}$ in $C_{min,ss}$, izmerjenih po jemanju odmerkov zdravila Viramune 200 mg tablete s takojšnjim sproščanjem, dvakrat na dan. Geometrična srednja vrednost nevirapinove $C_{min,ss}$ je bila 2.770 ng/ml.

Če so zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem dajali ob obroku z veliko vsebnostjo maščob, sta bili nevirapinovi $AUC_{0-24,ss}$ in $C_{min,ss}$ približno 94 % oziroma 98 % $AUC_{0-24,ss}$ in $C_{min,ss}$, izmerjenih po jemanju zdravila Viramune tablete s takojšnjim sproščanjem. Razlika v nevirapinovi farmakokinetiki, ki je posledica jemanja zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem na tešče ali na poln želodec, ne velja za klinično pomembno. Bolniki lahko jemljejo zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem na tešče ali ob jedi.

Nekateri bolniki so v blatu opazili preostanke, ki so bili podobni nespremenjenim tabletam. Dosegljivi podatki kažejo, da pojav ne vpliva na terapevtski odziv.

Porazdelitev: nevirapin je lipofil in pri fiziološki vrednosti pH pretežno neioniziran. Po intravenskem vnosu zdravim odraslim je bil volumen porazdelitve (V_{dss}) nevirapina $1,21 \pm 0,09$ l/kg, kar kaže, da se pri človeku obsežno porazdeli. Nevirapin hitro in z lahkoto prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko. Približno 60 % nevirapina se pri razponu plazemskih koncentracij 1 do 10 $\mu\text{g/ml}$ veže na beljakovine v plazmi. V cerebrospinalni tekočini pri človeku ($n = 6$) so bile nevirapinove koncentracije 45 % (± 5 %) glede na plazemske; to razmerje je približno enako frakciji, ki se ne veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija in izločanje: raziskave *in vivo* pri človeku ter raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da se nevirapin obsežno presnavlja prek citokroma P450 (oksidacijsko) v več hidroksiliranih presnovkov. Raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da poteka oksidacijska presnova nevirapina pretežno prek izoencimov citokroma P450 iz skupine CYP3A, čeprav imajo lahko sekundarni pomen pri presnovi tudi drugi encimi. V raziskavi o masni bilanci in izločanju pri osmih zdravih prostovoljcih, ki so do stanja dinamičnega ravnovesja prejeli odmerke nevirapina po 200 mg 2-krat na dan, nato enkratni odmerek po 50 mg ^{14}C -nevirapina, se je izločilo približno $91,4 \pm 10,5$ % radioaktivno označenega odmerka, pri čemer je bila glavna pot izločanja s sečem ($81,3 \pm 11,1$ %) v primerjavi z blatom ($10,1 \pm 1,5$ %). Več kot 80 % radioaktivne snovi v seču so sestavljali glukuronidni konjugati hidroksiliranih presnovkov. Primarna pot presnavljanja in izločanja nevirapina pri človeku je torej presnova prek citokroma P450, nastanek glukuronidnih konjugatov in izločanje s sečem v obliki glukuroniziranih presnovkov. Samo majhna frakcija (< 5 %) radioaktivnosti v seču (< 3 % skupnega odmerka) je bila iz matične spojine. Torej ima izločanje skozi ledvice le manjši pomen pri izločanju matične spojine.

Pokazalo se je, da je nevirapin induktor presnovnih encimov citokroma P450 v jetrih. Za farmakokinetiko samoindukcije je značilno približno 1,5- do 2-kratno povečanje navideznega očistka peroralnega nevirapina, ko zdravljenje z začetnim enkratnim odmerkom nadaljujemo dva do štiri tedne z odmerki po 200 do 400 mg na dan. Posledica samoindukcije je tudi ustrezno skrajšanje razpolovnega časa nevirapina v plazmi v končni fazi od približno 45 ur (enkratni odmerek) do približno 25 do 30 ur po večkratnem dajanju odmerkov po 200 do 400 mg na dan.

Ledvična okvara: Farmakokinetiko nevirapina s takojšnjim sproščanjem so po enkratnem odmerku primerjali pri 23 bolnikih z blago ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), zmerno ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) ali hudo motnjo ledvične funkcije ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), ledvično okvaro ali ledvično boleznijo v končni fazi, ki je zahtevala dializo, ter pri 8 osebah z normalno ledvično funkcijo ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Ledvična

okvara (blaga, zmerna in huda) ni pomembno spremenila farmakokinetike nevirapina. Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni, ki so se morali zdraviti z dializo, pa se je AUC nevirapina v enem tednu jemanja zmanjšala za 43,5 %. Prišlo je tudi do kopičenja nevirapinovih hidroksiliranih presnovkov v plazmi. Rezultati kažejo, da lahko pri odraslih z dodatnim odmerkom po 200 mg tablet nevirapina s takojšnjim učinkom po vsaki dializi uravnamo njen učinek na očistek nevirapina. Bolnikom s $CL_{cr} \geq 20$ ml/min odmerka nevirapina sicer ni treba prilagajati. Za otroke z ledvično disfunkcijo, ki se zdravijo z dializo, priporočajo po vsaki dializi dodaten odmerek zdravila Viramune peroralna suspenzija ali tablete s takojšnjim sproščanjem, in sicer še 50 % priporočenega dnevnega odmerka zdravila Viramune peroralna suspenzija ali tablete s takojšnjim sproščanjem, kar pomaga izničiti učinek dialize na nevirapinov očistek. Zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem niso preskušali pri bolnikih z ledvično okvaro, zato je treba zanje uporabiti zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Jetrna okvara: Opravili so študijo stanja dinamičnega ravnovesja, v kateri je sodelovalo 46 bolnikov, ki so imeli:

blago (n = 17: ocena 1 do 2 po Ishaku),

zmerno (n = 20; ocena 3 do 4 po Ishaku)

ali hudo (n = 9; ocena 5 do 6 po Ishaku, Child-Pugh A pri 8 bolnikih, pri 1 bolniku ocene po Child-Pughu niso uporabili) jetrno fibrozo, ki je veljala kot merilo za jetrno okvaro.

Bolniki so v sklopu protiretrovirusnega zdravljenja prejeli zdravilo Viramune 200 mg tablete s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan, najmanj 6 tednov pred jemanjem vzorcev za farmakokinetičnim vzorčenjem. Srednje trajanje zdravljenja je bilo 3,4 leta. V tej študiji se farmakokinetična dispozicija nevirapina in petih oksidativnih presnovkov ni spremenila.

Toda pri približno 15 % bolnikov z jetrno fibrozo je bila koncentracija nevirapina pred naslednjim odmerkom večja od 9,000 ng/ml (2-kratna običajna srednja koncentracija pred naslednjim odmerkom). Bolnike z jetrno okvaro je treba skrbno spremljati, da bi odkrili znake toksičnosti zdravila.

Farmakokinetično študijo z enkratnim 200 mg odmerkom zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem so izvedli pri bolnikih z negativnim izvidom za HIV in z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4). Ugotovili so, da se je pri enem bolniku po Child-Pugh B in z ascitesom pomembno povečal AUC, kar kaže na nevarnost kopičenja nevirapina v sistemskem obtoku pri bolnikih s poslabšanim jetrnim delovanjem in ascitesom. Nevirapin ob večkratnem odmerjanju inducira svoje lastno presnavljanje, zato ta študija, v kateri so uporabili enkratno odmerjanje, ni pokazala vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko, kot se sicer dogaja ob večkratnem dajanju zdravila (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem niso preskušali pri bolnikih z jetrno okvaro, zato je treba zanje uporabiti Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Spol

V sklopu večdržavne študije 2NN z zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem so izvedli populacijsko farmakokinetično podštudijo, ki je zajela 1077 bolnikov, od tega 391 žensk. Pri ženskah je bil nevirapinov očistek za 13,8 % nižji kot pri moških. Razlika ne velja za klinično pomembno. Ker na nevirapinov očistek nista vplivala niti telesna masa niti indeks telesne mase (ITM), tudi vpliva spola ni bilo možno pojasniti s telesno velikostjo.

Vpliv spola na farmakokinetiko zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem so proučevali v študiji 1100.1486. Pri ženskah so opazili nekoliko večje (približno za 20 do 30 %) koncentracije pred naslednjim odmerkom v skupini, ki je jemala zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem, in skupini, ki je jemala zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem.

Starejši

Kaže, da starost (od 18 do 68 let) ne vpliva na nevirapinovo farmakokinetiko pri s HIV-1 okuženih odraslih. Z nevirapinom niso izvajali specifičnih raziskav pri starejših bolnikih od 65 let. Črnci (n = 80/skupino) so v študiji 1100.1486 dosegli v 48 tednih med zdravljenjem z odmerki po 400 mg na dan za približno 30 % večje koncentracije pred naslednjim odmerkom kot belci (250 do 325

bolnikov/skupino) v prvi skupini, ki je jemala zdravilo Viramune s takojšnjim sproščanjem, in v drugi, ki je jemala zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem.

Pediatrična populacija

Podatki o farmakokinetiki nevirapina so pridobljeni iz dveh glavnih virov: 48-tedenska študija pri otrocih iz Južne Afrike (BI 1100.1368), v kateri je sodelovalo 123 HIV-1-pozitivnih bolnikov, starih od 3 mesece do 16 let, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, in zbirne analize petih protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group), ki so zajeli 495 bolnikov, starih od 14 dni do 19 let.

Farmakokinetični podatki o 33 bolnikih (starostni razpon 0,77-13,7 leta) v intenzivni vzorčni skupini so pokazali, da se očistek nevirapina veča s starostjo, skladno s povečevanjem telesne površine. Po odmerjanju nevirapina dvakrat dnevno po 150 mg/m² (po dvotedenskem uvajanju z odmerki po 150 mg/m² vsak dan) je bila geometrična sredina koncentracije nevirapina ali njegova najmanjša srednja koncentracija 4 -6 µg/ml (ciljna glede na podatke za odrasle). Poleg tega so bile najmanjše koncentracije nevirapina pri obeh metodah primerljive.

Zbirna analiza protokolov PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) 245, 356, 366, 377 in 403 je omogočila ovrednotenje pri otrocih, mlajših od 3 mesecev (n = 17), ki so bili vključeni v študije PACTG. Koncentracije nevirapina v plazmi so bile v območju, ki so ga zasledili pri odraslih in pri ostali populaciji otrok, vendar je bilo njihovo nihanje med posameznimi bolniki večje, zlasti v drugem mesecu starosti.

Farmakokinetiko zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem so ocenjevali v študiji 1100.1518. Petinosemdeset bolnikov (od 3 do < 18 let) je prejelo telesni masi in površini kože prilagojene odmerke zdravila Viramune s takojšnjim sproščanjem najmanj 18 tednov. Nato so jim zdravilo zamenjali za zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem (2 x 100 mg, 3 x 100 mg ali 1 x 400 mg enkrat na dan) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, kar vse so jemali 10 dni. Geometrični srednji razmerji med zdravilom Viramune s podaljšanim sproščanjem in zdravilom Viramune s takojšnjim sproščanjem sta bili ~90 % za C_{min,ss} in AUC_{ss} ob 90-odstotnem intervalu zaupanja znotraj 80 do 125 %; razmerje za C_{max,ss} je bilo nižje in se je ujemalo z obliko s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje z enim odmerkom. Geometrične sredine koncentracij rped naslednjim odmerkom v plazmi v ravnotežnem stanju pred naslednjim odmerkom so bile pri zdravilu Viramune s podaljšanim sproščanjem v starostnih skupinah od 3 do 6 let, 6 do 12 let in 12 do 18 let 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml in 5.350 ng/ml. Izpostavljenost je bila pri otrocih podobna kot pri odraslih, ki so prejeli zdravilo Viramune s podaljšanim sproščanjem v študiji 1100.1486.

V dveh študijah (1100.1517 in 1100.1531) o bioekvivalenci enkratnih odmerkov pri vzporednih skupinah preskušancev sta kazala zdravilo Viramune 50 mg in 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem značilnosti podaljšane absorpcije, in sicer podaljšano absorpcijo in manjše največje koncentracije, podobno kot so pokazali izsledki primerjave med 400 mg tableto s podaljšanim sproščanjem in zdravilom Viramune 200 mg tablete s takojšnjim sproščanjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, ki bi se razlikovalo od tistega, ki so ga pokazale klinične raziskave. V raziskavah o kancerogenosti povzročča nevirapin pri podganah in miših tumorje na jetrih. Njihov pojav je najverjetneje povezan s tem, da je nevirapin močan induktor jetrnih encimov, in ne z genotoksičnimi učinki.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza (v obliki monohidrata)
hipromeloza
rumeni železov oksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Odprto zdravilo je treba porabiti v 2 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja za vzdrževalno zdravljenje:

Pretisni omot polivinil klorid (PVC)/aluminij, s pritiskom skozi folijo. Škatle vsebujejo 30 ali 90 tablet s podaljšanim sproščanjem.

ali

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s plastično zaporko in indukcijsko pečatno linijsko folijo.

Plastenka vsebuje 30 tablet s podaljšanim sproščanjem.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/97/055/007 (30 tablet, plastenka)
EU/1/97/055/008 (30 tablet, pretisni omot)
EU/1/97/055/009 (90 tablet, pretisni omot)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. februar 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Viramune 200 mg tablete

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija in Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Viramune 200 mg tablete
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg nevirapina (v brezvodni obliki)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet
120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Viramune 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Viramune 200 mg, tablete
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Zdravljenje: pakiranje za začetno zdravljenje s 14 tabletami.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Viramune 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Viramune 200 mg tablete
nevirapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg nevirapina (v obliki hemihidrata)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vključujejo saharozo, sorbitol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

240 ml peroralne suspenzije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Pred uporabo narahlo pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Uporabno 6 mesecev po odprtju plastenke

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Viramune 50 mg/5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg nevirapina (v obliki hemihidrata)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vključujejo saharozo, sorbitol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

240 ml peroralne suspenzije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Pred uporabo narahlo pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Uporabno 6 mesecev po odprtju plastenke

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan
Pogoltnite celo, ne žvečite, delite ali drobite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Odrpto zdravilo porabite v 2 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan
Pogoltnite celo, ne žvečite, delite ali drobite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Odrpto zdravilo porabite v 2 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
nevirapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg nevirapina (v brezvodni obliki).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za podrobne podatke glejte priloženo navodilo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan
Pogoltnite celo, ne žvečite, delite ali drobite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/055/008 [30 tablet s podaljšanim sproščanjem]
EU/1/97/055/009 [90 tablet s podaljšanim sproščanjem]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
nevirapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Viramune 200 mg tablete nevirapin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune
3. Kako jemati zdravilo Viramune
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viramune
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Viramune sodi v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Učinkovina v vašem zdravilu se imenuje nevirapin. Nevirapin spada v skupino anti-HIV zdravil, imenovani nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Reverzna transkriptaza je encim, ki ga HIV potrebuje za razmnoževanje. Nevirapin ustavi delovanje reverzne transkriptaze. S tem, ko ustavi delovanje reverzne transkriptaze, zdravilo Viramune pomaga nadzorovati okužbo s HIV-1.

Zdravilo Viramune je indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok vseh starosti. Zdravilo Viramune morate jemati hkrati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnik vam bo priporočil za vas najprimernejša zdravila.

Če je bilo zdravilo Viramune predpisano vašemu otroku, se vse informacije v tem navodilu za uporabo nanašajo na vašega otroka (v tem primeru prosim berite “vaš otrok” namesto “vi”).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune

Ne jemljite zdravila Viramune

- če ste alergični na nevirapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste že prej jemali zdravilo Viramune in ste morali zdravljenje prekiniti, ker ste dobili:
 - hud kožni izpuščaj
 - kožni izpuščaj in druge simptome, na primer:
 - vročino
 - mehurje
 - bolečine v ustih
 - očesno vnetje
 - otekanje obraza
 - splošno otekanje
 - težko dihanje
 - bolečine v mišicah ali sklepkih

- splošno slabo počutje
- trebušno bolečino
- preobčutljivostne (alergijske) reakcije
- vnetje jeter (hepatitis)
- če imate hudo jetrno bolezen
- če ste morali v preteklosti prekiniti zdravljenje z zdravilom Viramune zaradi sprememb jetrne funkcije
- če jemljete zdravilo rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Ta zdravilna rastlina lahko spremeni delovanje zdravila Viramune.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Viramune se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune je zelo pomembno, da ste vi in vaš zdravnik pozorni na znake jetrnih ali kožnih reakcij. Te lahko postanejo hude in celo življenjsko nevarne. Nevarnost pojava takšnih reakcij je največja prvih 6 mesecev zdravljenja.

Če opazite hud izpuščaj ali preobčutljivost (alergijske reakcije v obliki izpuščaja), ki jih spremljajo drugi neželeni učinki, kot so:

- vročina
- mehurjavost,
- bolečine v ustih
- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje telesa
- težko dihanje
- bolečina v mišicah ali sklepih
- splošno slabo počutje
- ali trebušna bolečina.

TAKOJ MORATE PRENEHATI JEMATI ZDRAVILO VIRAMUNE in se NEMUDOMA POSVETOVATI z zdravnikom, ker so lahko takšne reakcije življenjsko nevarne ali povzročijo smrt. Če opazite blag izpuščaj, ki ga ne spremljajo druge reakcije, nemudoma obvestite svojega zdravnika, ki vam bo svetoval, ali morate zdravilo Viramune prenehati jemati.

Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter, kot so:

- zmanjšan tek
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- rumena koža (zlatenica)
- trebušna bolečina,

morate prenehati jemati zdravilo Viramune in se nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom.

Če se pri vas med jemanjem zdravila Viramune razvijejo hude jetrne, kožne ali preobčutljivostne reakcije, NE NADALJUJTE z jemanjem zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo Viramune morate jemati v odmerku, ki vam ga je predpisal zdravnik. To je še posebej pomembno prvih 14 dni zdravljenja (glejte podrobnejše informacije v odstavku "Kako jemati zdravilo Viramune").

Možnost razvoja jetrnih težav je povečana pri naslednjih bolnikih:

- ženskah
- pri okužbi z virusom hepatitisa B ali C
- pri nenormalnih jetrnih testih
- prvič zdravljenih bolnikih, ki imajo večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (pri ženskah več kot 250 celic/mm³, pri moških več kot 400 celic/mm³)
- že zdravljenih bolnikih, ki imajo izmerljivo virusno breme s HIV-1 v plazmi in večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (ženske nad 250 celic/mm³, moški nad 400 celic/mm³).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo (bolezen, katero definira AIDS) v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, lahko pride do sprememb telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom (glejte poglavje 4 "*Možni neželeni učinki*").

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko razvije kostna bolezen, ki jo imenujemo osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica neprekravljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

O sočasnem jemanju nevirapina in zidovudina obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali preiskavo belih krvničk.

Ne vzemite zdravila Viramune, če ste bili izpostavljeni HIV, oziroma ga vzemite samo, če so vam postavili diagnozo okužbe s HIV in vam je tako naročil vaš zdravnik.

Prednizona ne smemo uporabljati za zdravljenje izpuščaja, povezanega z jemanjem zdravila Viramune.

Če med zdravljenjem z zdravilom Viramune jemljete peroralne kontraceptive (npr. "tabletko") ali druge hormonske metode za preprečevanje zanositve, bi morali dodatno uporabljati mehansko kontracepcijo (npr. kondom) za preprečevanje zanositve in nadaljnjega prenašanja HIV. Če dobivate nadomestno hormonsko zdravljenje v pomenopavzi, se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli to zdravilo.

Če jemljete ali so vam predpisali rifampicin za zdravljenje tuberkuloze, obvestite svojega zdravnika preden boste to zdravilo vzeli skupaj z zdravilom Viramune.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Viramune tablete lahko jemljejo:

- otroci, stari 16 let in več
- otroci, mlajši od 16 let, ki:
 - so teški 50 kg ali več
 - ali katerih telesna površina je večja od 1,25 kvadratnega metra.

Za manjše otroke je na voljo peroralna suspenzija.

Druga zdravila in zdravilo Viramune

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnika obvestite o vseh zdravilih, ki jih jemljete, preden boste začeli jemati zdravilo Viramune. Zdravnik mora preveriti, ali še učinkujejo, in prilagoditi njihove odmerke. Natančno preberite navodila za uporabo vseh drugih zdravil, ki jih boste jemali zaradi okužbe s HIV v kombinaciji z zdravilom Viramune.

Še zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete ali ste pred kratkim jemali:

- šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo za zdravljenje depresije)
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- rifabutin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- makrolide npr. klaritromicin (zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb)
- flukonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- ketokonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- metadon (zdravilo za zdravljenje odvisnikov od opiatov)
- varfarin (zdravilo za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov)
- hormonske kontraceptive, npr. »tabletke«
- indinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- atazanavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- lopinavir/ritonavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- fosamprenavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- sakvinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- efavirenz (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- etravirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- rilpivirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- zidovudin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- elvitegravir/kobicistat (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV).

Vaš zdravnik bo skrbno spremljal učinek zdravila Viramune in katerega od naštetih zdravil, če ju boste jemali hkrati.

Če se zdravite z dializo, bo zdravnik presodil o potrebni prilagoditvi odmerka zdravila Viramune. To je potrebno, ker lahko dializa zdravilo Viramune delno odstrani iz telesa.

Zdravilo Viramune skupaj s hrano in pijačo

Za jemanje zdravila Viramune s hrano in pijačo ni nobenih omejitev.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje *ni priporočljivo* pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, *se glede tega čim prej pogovorite* z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko boste jemali zdravilo Viramune, boste mogoče utrujeni. Bodite previdni pri dejavnostih, kot so vožnja in delo z orodji ali s stroji. Če boste utrujeni, ne opravljajte dejavnosti, ki so lahko nevarne, na primer vožnja ali uporaba orodij ali strojev.

Zdravilo Viramune vsebuje laktozo in natrij

Tableta Viramune vsebuje laktozo (mlečni sladkor).

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Viramun tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 g) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Viramune

Zdravila Viramune ne smete jemati samega. Jemati ga morate z najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. Zdravnik vam bo priporočil za vas najustreznejša zdravila.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek:

Odmerek je ena tableta po 200 mg na dan prvih 14 dni zdravljenja ("uvajalno" obdobje). Po 14 dneh je običajni odmerek ena tableta po 200 mg 2-krat na dan.

Zelo pomembno je, da vzamete prvih 14 dni samo eno tableto zdravila Viramune na dan ("uvajalno" obdobje). Če se v tem obdobju pojavi izpuščaj, ne povečujte odmerka, temveč se posvetujte z zdravnikom.

Pokazalo se je, da 14-dnevno "uvajalno" obdobje zmanjša tveganje kožnega izpuščaja.

Ker je treba zdravilo Viramune vedno jemati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili proti HIV, morate upoštevati tudi navodila za druga zdravila. So v navodilih za uporabo teh zdravil.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v tekoči obliki kot peroralna suspenzija. Posebno primerna je, če:

- imate težave s požiranjem tablet
- ali ste otrok, lažji od 50 kg
- ali ste otrok z manjšo telesno površino od 1,25 kvadratnega metra (vašo telesno površino bo določil zdravnik).

Zdravilo Viramune morate jemati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Kot je opisano v poglavju "*Opozorila in previdnostni ukrepi*", bo zdravnik vaše stanje spremljal s preiskavami delovanja jeter in da bi odkril neželene učinke, kot je izpuščaj. Glede na izvide se lahko odloči za prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja z zdravilom Viramune. Pozneje vam lahko zdravljenje ponovno uvede in vam predpiše manjši odmerek.

Tablete Viramune pogoltnite, vendar jih ne žvečite. Zdravilo Viramune lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli

Ne prekoračite odmerka zdravila Viramune, ki vam ga je predpisal zdravnik in je naveden v tem navodilu. Zaenkrat je malo podatkov o učinkih prevelikega odmerka zdravila Viramune. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Viramune

Pazite, da odmerka ne bi pozabili vzeti. Če se spomnite, da ste pozabili vzeti odmerek do 8 ur po tem, ko bi ga morali, vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko je to mogoče. Če je minilo več kot 8 ur po tem, ko bi morali vzeti odmerek, ga vzemite ob običajnem času, vendar samo naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Viramune

Redno jemanje odmerkov ob ustreznem času:

- zelo poveča učinkovitost vam predpisane kombinacije protiretrovirusnih zdravil
- zmanjša verjetnost, da bo okužba s HIV pri vas postala odporna proti protiretrovirusnim zdravilom, ki jih jemljete.

Pomembno je, da nadaljujete s pravilnim jemanjem zdravila Viramune, kot je opisano v tem navodilu, razen kadar vam zdravnik naroči, da prenehate.

Če zdravilo Viramune prenehate jemati za dlje kot 7 dni, vam bo zdravnik naročil, naj ponovite (zgoraj opisano) 14-dnevno uvajalno obdobje, preden boste začeli ponovno jemati po dva odmerka na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot je navedeno v "Opozorila in previdnostni ukrepi", so njihovi najpomembnejši neželeni učinki hude, tudi življenjsko nevarne kožne reakcije in resne okvare jeter. Pojavijo se pretežno prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune. Zato je to pomembno obdobje, v katerem mora zdravnik zdravljenje skrbno spremljati.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj, o njem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če se izpuščaj pojavi, je večinoma blag do zmerno hud. Pri nekaterih bolnikih pa je lahko izpuščaj, ki se pojavi kot mehurjasta kožna reakcija, hud ali življenjsko nevaren (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza); zabeležili so že tudi smrtne izide. Hud pa tudi blag ali zmerno hud izpuščaj se večinoma pojavi v prvih šestih tednih zdravljenja.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj in vam je hkrati slabo, morate zdravilo prenehati jemati in nemudoma obiskati zdravnika.

Možne so preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Pojavijo se lahko v obliki anafilaksije (hude oblike alergijske reakcije) s simptomi, kot so:

- izpušča
- otekanje obraza
- težko dihanje (bronhialni krč)
- anafilaktični šok.

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi v obliki izpuščaja z drugimi neželenimi učinki, kot so:

- vročina
- nastajanje mehurčkov na koži
- rane v ustih

- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje vsega telesa
- težko dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih
- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- splošno slabo počutje
- hude težave z jetri ali ledvicami (jetrna ali ledvična odpoved).

Svojega zdravnika nemudoma obvestite, če se pri vas pojavi izpuščaj in katerikoli drugi neželeni učinek, ki je posledica preobčutljivostne reakcije. Takšne reakcije so lahko življenjsko nevarne.

Poročajte, da so se med jemanjem zdravila Viramune pojavile motnje delovanja jeter. Med njimi nekaj primerov vnetja jeter (hepatitisa), ki je lahko nenadno in intenzivno (fulminantni hepatitis), in jetrne odpovedi, ki se oba lahko končata s smrtjo.

Povejte zdravniku, če opazite kateregakoli od naslednjih kliničnih simptomov jetrne poškodbe:

- izgubo teka
- slabost
- bruhanje
- porumenelost kože (zlatenico)
- trebušno bolečino.

Našteti neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viramune:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- glavobol
- slabost (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- trebušna bolečina
- mehko blato (driska)
- jetrno vnetje (hepatitis)
- utrujenost
- vročina
- nenormalni izvidi jetrnih testov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija z izpuščajem, otekanjem obraza, s težavnim dihanjem (bronhialni krč) ali z anafilaktičnim šokom
- zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija)
- rumena koža (zlatenica)
- hudi in življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- koprivnica (urtikarija)
- nabiranje tekočine pod kožo (angioedem)
- bolečine v sklepih (aralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- znižana raven fosforja v krvi
- zvišan krvni tlak.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nenadno in močno vnetje jeter (fulminantni hepatitis)
- medikamentna reakcija s sistemskimi simptomi (medikamentna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi).

Med jemanjem tablet Viramune v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili so poročali še o naslednjih pojavih:

- zmanjšanju števila rdečih krvničk ali krvnih ploščic
- vnetju trebušne slinavke
- zmanjšanju ali spremembi občutljivosti kože.

Ta stanja so večinoma povezana z drugimi protivirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, kadar jemljete tablete Viramune v kombinaciji z drugimi zdravili, ni pa verjetno, da jih povzroča samo zdravljenje s tabletami Viramune.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zmanjša se lahko število belih krvničk (granulocitopenija), ki je pri otrocih pogostnejša. Zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), ki je lahko povezana z zdravljenjem z nevirapinom, je prav tako pri otrocih pogostnejša. Tako kot o izpuščaju o vseh neželenih učinkih obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Viramune

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila posebna navodila niso potrebna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Viramune

- Učinkovina je nevirapin. Ena tableta vsebuje 200 mg nevirapina.
- Druge sestavine zdravila so:
 - mikrokristalna celuloza
 - laktoza (v obliki monohidrata)
 - povidon K25
 - natrijev karboksimetilškrob
 - koloidni silicijev dioksid in
 - magnezijev stearat.

Izgled zdravila Viramune in vsebina pakiranja

Bele, ovalne, na obeh straneh izbočene tablete. Na eni strani je oznaka »54 193«, pri kateri sta številki »54« in »193« ločeni z enojno zarezo. Na drugi strani je simbol podjetja. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

Tablete Viramune so na voljo v pretisnih omotih po 14, 60 ali 120 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija nevirapin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune
3. Kako jemati zdravilo Viramune
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viramune
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Viramune sodi v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Učinkovina v vašem zdravilu se imenuje nevirapin. Nevirapin spada v skupino anti-HIV zdravil, imenovani nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Reverzna transkriptaza je encim, ki ga HIV potrebuje za razmnoževanje. Nevirapin ustavi delovanje reverzne transkriptaze. S tem, ko ustavi delovanje reverzne transkriptaze, zdravilo Viramune pomaga nadzorovati okužbo s HIV-1.

Zdravilo Viramune je indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok vseh starosti. Zdravilo Viramune morate jemati hkrati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnik vam bo priporočil za vas najprimernejša zdravila.

Če je bilo zdravilo Viramune predpisano vašemu otroku, se vse informacije v tem navodilu za uporabo nanašajo na vašega otroka (v tem primeru prosim berite "vaš otrok" namesto "vi").

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune

Ne jemljite zdravila Viramune:

- če ste alergični na nevirapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste že prej jemali zdravilo Viramune in ste morali zdravljenje prekiniti, ker ste dobili:
 - hud kožni izpuščaj
 - kožni izpuščaj in druge simptome, na primer:
 - vročino
 - mehurje
 - bolečine v ustih
 - očesno vnetje
 - otekanje obraza
 - splošno otekanje
 - težko dihanje
 - bolečine v mišicah ali sklepkih

- splošno slabo počutje
- trebušno bolečino
- preobčutljivostne (alergijske) reakcije
- vnetje jeter (hepatitis)
- če imate hudo jetrno bolezen
- če ste morali v preteklosti prekiniti zdravljenje z zdravilom Viramune zaradi sprememb jetrne funkcije
- če jemljete zdravilo z zeliščno snovjo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). To zelišče lahko spremeni delovanje zdravila Viramune.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Viramune se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune je zelo pomembno, da ste vi in vaš zdravnik pozorni na znake jetrnih ali kožnih reakcij. Te lahko postanejo hude in celo življenjsko nevarne. Nevarnost pojava takšnih reakcij je največja prvih 6 mesecev zdravljenja.

Če opazite hud izpuščaj ali preobčutljivost (alergijske reakcije) v obliki izpuščaja, ki jih spremljajo drugi neželeni učinki, kot so:

- vročina
- mehurjavost
- bolečine v ustih
- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje telesa
- težko dihanje
- bolečina v mišicah ali sklepih
- splošno slabo počutje
- ali trebušna bolečina.

TAKOJ MORATE PRENEHATI JEMATI ZDRAVILO VIRAMUNE in se NEMUDOMA POSVETOVATI z zdravnikom, ker so lahko takšne reakcije življenjsko nevarne ali povzročijo smrt. Če opazite le blag izpuščaj, ki ga ne spremljajo druge reakcije, nemudoma obvestite svojega zdravnika, ki vam bo svetoval, ali morate zdravilo Viramune prenehati jemati.

Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter, kot so:

- zmanjšan tek
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- rumena koža (zlatenica)
- trebušne bolečina,

morate prenehati jemati zdravilo Viramune in se nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom.

Če se pri vas med jemanjem zdravila Viramune razvijejo hude jetrne, kožne ali preobčutljivostne reakcije, NE NADALJUJTE z jemanjem zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo Viramune morate jemati v odmerkih, ki vam jih predpisal zdravnik. To je še posebej pomembno prvih 14 dni zdravljenja (glejte podrobnejše informacije v odstavku »Kako jemati zdravilo Viramune«).

Možnost razvoja jetrnih težav je povečana pri naslednjih bolnikih:

- ženskah
- pri okužbi z virusom hepatitisa B ali C
- pri nenormalnih jetrnih testih
- prvič zdravljenih bolnikih, ki imajo večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (pri ženskah več kot 250 celic/mm³, pri moških več kot 400 celic/mm³)
- že zdravljenih bolnikih, ki imajo izmerljivo virusno breme s HIV-1 v plazmi in večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (ženske nad 250 celic/mm³, moški nad 400 celic/mm³).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo (bolezen, katere pojav definira AIDS) v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, lahko pride do sprememb telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite s svojim ali otrokovim zdravnikom. (glejte poglavje 4 "*Možni neželeni učinki*").

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko razvije kostna bolezen, ki jo imenujemo osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica neprekrvljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

O sočasnem jemanju nevirapina in zidovudina obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali preiskavo belih krvničk.

Ne vzemite zdravila Viramune, če ste bili izpostavljeni HIV, oziroma ga vzemite samo, če so vam postavili diagnozo okužbe s HIV in vam je tako naročil vaš zdravnik.

Prednizona ne smemo uporabljati za zdravljenje izpuščaja, povezanega z jemanjem zdravila Viramune.

Če med zdravljenjem z zdravilom Viramune jemljete peroralne kontraceptive (npr. "tabletko") ali druge hormonske metode za preprečevanje zanositve, bi morali dodatno uporabljati mehansko kontracepcijo (npr. kondom) za preprečevanje zanositve in nadaljnjega prenašanja HIV. Če dobivate nadomestno hormonsko zdravljenja v pomenopavzi, se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli to zdravilo.

Če jemljete ali so vam predpisali rifampicin za zdravljenje tuberkuloze, obvestite svojega zdravnika preden boste to zdravilo vzeli skupaj z zdravilom Viramune.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Viramune peroralna suspenzija lahko jemljejo otroci vseh starosti. Natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika o uporabo zdravila Viramune pri otroku.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki tablet. Tablete Viramune lahko jemljejo:

- otroci, stari 16 let in več
- otroci, mlajši od 16 let, ki:
 - so teški 50 kg ali več
 - ali katerih telesna površina je večja od 1,25 kvadratnega metra.

Druga zdravila in zdravilo Viramune

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnika obvestite o vseh zdravilih, ki jih jemljete vi ali vaš otrok, preden boste začeli jemati zdravilo Viramune. Zdravnik mora preveriti, ali še učinkujejo, in prilagoditi njihove odmerke. Natančno preberite navodila za uporabo vseh drugih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV, ki jih boste jemali v kombinaciji z zdravilom Viramune.

Še zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete ali ste pred kratkim jemali:

- šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo za zdravljenje depresije)
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- rifabutina (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- makrolide npr. klaritromicin (zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb)
- flukonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- ketokonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- metadon (zdravilo za zdravljenje odvisnikov od opiatov)
- varfarin (zdravilo za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov)
- hormonske kontraceptive, npr. »tabletke«
- indinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- atazanavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- lopinavir/ritonavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- fosamprenavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- sakvinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- efavirenz (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- etravirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- rilpivirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- zidovudin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- elvitegravir/kobicistat (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV).

Vaš zdravnik bo skrbno spremljal učinek zdravila Viramune in katerega od naštetih zdravil, če ju boste jemali hkrati.

Če se zdravite z dializo, bo zdravnik presodil o potrebni prilagoditvi odmerka zdravila Viramune. To je potrebno, ker lahko dializa zdravilo Viramune delno odstrani iz telesa.

Zdravilo Viramune skupaj s hrano in pijačo

Za jemanje zdravila Viramune s hrano in pijačo ni nobenih omejitev.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko boste jemali zdravilo Viramune, boste mogoče utrujeni. Bodite previdni pri dejavnostih, kot so vožnja in delo z orodji ali s stroji. Če boste utrujeni, ne opravljajte dejavnosti, ki so lahko nevarne, na primer vožnja ali uporaba orodij ali strojev.

Zdravilo Viramune vsebuje saharozo, sorbitol, metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat in natrij

Peroralna suspenzija Viramune vsebuje 150 mg saharoze v enem mililitru. To morajo upoštevati bolniki s sladkorno boleznijo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenešate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko škoduje zobem.

Peroralna suspenzija Viramune vsebuje 162 mg sorbitola v enem mililitru. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.

Peroralna suspenzija Viramune vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat. Ti dve pomožni snovi lahko povzročata zapoznele alergijske reakcije.

Peroralna suspenzija Viramune vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Viramune

Zdravila Viramune ne smete jemati samega. Jemati ga morate z najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. Zdravnik vam bo priporočil za vas najustreznejša zdravila.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni odmerek je za vse odrasle enak (20 ml).

Potrebni odmerek za otroke vam bo izračunal otrokov zdravnik glede na otrokovo starost in telesno maso ali njegovo telesno površino. Poskrbite, da boste od otrokovega zdravnika prejeli jasno navodilo o pravilnem odmerjanju zdravila za otroka.

Za odrasle

Običajen odmerek za odrasle je 20 ml (200 mg) 1-krat na dan prvih 14 dni zdravljenja ("uvajalno" obdobje), po 14 dneh je običajni odmerek po 20 ml (200 mg) 2-krat na dan.

Zelo pomembno je, da vzamete prvih 14 dni samo 20 ml zdravila Viramune na dan ("uvajalno" obdobje). Če se v tem obdobju pojavi izpuščaj, ne povečujte odmerka, temveč se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki tablet po 200 mg za odrasle bolnike (16 let in starejše).

Za otroke

Otroški odmerek za prva dva tedna znaša za vse otroke 4 mg/kg telesne mase ali 150 mg/m² telesne površine enkrat na dan («uvajalno obdobje»). Nato bodo pri otroku prešli na shemo odmerjanja z dajanjem dvakrat na dan, otrokov zdravnik pa bo ustrezní odmerek določil na podlagi telesne mase ali površine vašega otroka.

Zelo pomembno je, da vaš otrok vzame prvih 14 dni zdravilo Viramune samo enkrat na dan ("uvajalno" obdobje). Če se pri vašem otroku v tem obdobju pojavi izpuščaj, ne povečujte odmerka, temveč se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki tablet po 200 mg za starejše otroke, zlasti mladostnike s telesno maso nad 50 kg ali telesno površino nad 1,25 m². Zdravnik vašega otroka vas bo natančno poučil o ustreznem odmerku za otroka in nenehno spremljal njegovo telesno maso ali površino ter tako

zagotovil pravilno odmerjanje. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

Peroralno suspenzijo Viramune je treba pred dajanjem narahlo pretresti. Odmerite točen odmerek z merilno brizgo.

Če ste odrasli in želite suspenzijo odmeriti kako drugače (npr. v skodelici ali z malo žlico) pazite, da boste popili ves odmerek, ker lahko nekaj zdravila Viramune ostane na stenah skodelice ali na žlici. Pripomoček za odmerjanje zato temeljito splaknite z vodo in popijte.

Brizga za peroralno dajanje in skodelica za odmerjanje nista priloženi zdravilu Viramune peroralna suspenzija. Če nimate brizge ali skodelice, prosite farmacevta.

Pokazalo se je, da 14-dnevno "uvajalno" obdobje zmanjša tveganje kožnega izpuščaja.

Ker je treba zdravilo Viramune vedno jemati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili proti HIV, morate upoštevati tudi navodila za druga zdravila. So v navodilih za uporabo teh zdravil..

Zdravilo Viramune morate jemati ali ga dajati otroku tako dolgo, kot vam je naročil vaš ali otrokov zdravnik.

Kot je opisano v poglavju "*Opozorila in previdnostni ukrepi*", bo zdravnik vaše ali otrokovo stanje spremljal s preiskavami delovanja jeter in da bi odkril neželene učinke, kot je izpuščaj. Glede na izvide se lahko odloči za prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja z zdravilom Viramune. Pozneje lahko vam ali otroku zdravljenje ponovno uvede in predpiše manjši odmerek.

Peroralna suspenzija Viramune je tekoča suspenzija in jo je vedno treba pogoltniti. Pred jemanjem zdravila plastenko narahlo pretresite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli

Ne prekoračite odmerka zdravila Viramune, ki vam ga je predpisal zdravnik in je naveden v tem navodilu. Zaenkrat je malo podatkov o učinkih prevelikega odmerka zdravila Viramune. Če ste vzeli ali dali otroku večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Viramune

Pazite, da odmerka ne bi pozabili vzeti. Če se spomnite, da ste pozabili vzeti odmerek do 8 ur po tem, ko bi ga morali, vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko je to mogoče. Če je minilo več kot 8 ur po tem, ko bi morali vzeti odmerek, ga vzemite ob običajnem času, vendar samo naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Viramune

Redno jemanje odmerkov ob ustreznem času:

- zelo poveča učinkovitost vam predpisane kombinacije protiretrovirusnih zdravil
- zmanjša verjetnost, da bo okužba s HIV pri vas postala odporna proti protiretrovirusnim zdravilom, ki jih jemljete.

Pomembno je, da nadaljujete s pravilnim jemanjem zdravila Viramune, kot je opisano v tem navodilu, razen kadar vam zdravnik naroči, da prenehate.

Če vi ali vaš otrok zdravilo Viramune prenehata jemati za dlje kot 7 dni, vam bo zdravnik naročil, naj ponovite (zgoraj opisano) 14-dnevno uvajalno obdobje, preden boste začeli ponovno jemati po dva odmerka na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot je navedeno v "Opozorila in previdnostni ukrepi", so njeni najpomembnejši neželeni učinki hude, tudi življenjsko nevarne kožne reakcije in resne okvare jeter. Pojavijo se pretežno prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune. Zato je to pomembno obdobje, v katerem vas bo zdravnik skrbno spremljal.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj, o njem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če se izpuščaj pojavi, je večinoma blag do zmerno hud. Pri nekaterih bolnikih pa je lahko izpuščaj, kadar se pojavi kot mehurjasta kožna reakcija, hud ali življenjsko nevaren (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza); zabeležili so že tudi smrtne izide. Hud pa tudi blag ali zmerno hud izpuščaj se večinoma pojavi v prvih šestih tednih zdravljenja.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj in vam je slabo, morate zdravilo prenehati jemati in nemudoma obvestite svojega zdravnika. Bodite posebno pozorni na vsak izpuščaj pri otroku. Čeprav je videti kot običajen izpuščaj (npr. plenični izpuščaj), je lahko v resnici posledica jemanja zdravila Viramune. Če ste v dvomih, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Možne so preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Pojavijo se lahko v obliki anafilaksije (hude oblike alergijske reakcije) s simptomi, kot so:

- izpuščaj
- otekanje obraza
- težko dihanje (bronhialni krč)
- anafilaktični šok.

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi v obliki izpuščaja z drugimi neželenimi učinki, kot so:

- vročina
- nastajanje mehurčkov na koži
- rane v ustih
- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje vsega telesa
- težko dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih
- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- splošno slabo počutje
- hude težave z jetri ali ledvicami (jetrna ali ledvična odpoved).

Svojega ali otrokovega zdravnika nemudoma obvestite, če pri sebi ali svojemu otroku opazite izpuščaj, ali katerega od ostalih znakov preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Takšne reakcije so lahko življenjsko nevarne.

Poročajo, da so se med jemanjem zdravila Viramune pojavile motnje delovanja jeter. Med njimi nekaj primerov vnetja jeter (hepatitisa), ki je lahko nenadno (fulminantni hepatitis), in jetrne odpovedi, ki so lahko oba končata s smrtjo.

Povejte zdravniku, če opazite kateregakoli od naslednjih kliničnih simptomov jetrne poškodbe:

- izgubo teka
- slabost

- bruhanje
- porumenelost kože (zlatenico)
- trebušno bolečino.

Našteti neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viramune:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- glavobol
- slabost (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- trebušna bolečina
- mehko blato (driska)
- jetrno vnetje (hepatitis)
- utrujenost
- vročina
- nenormalni izvidi jetrnih testov.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija z izpuščajem, otekanjem obraza, s težavnim dihanjem (bronhialni krč) ali z anafilaktičnim šokom
- zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija)
- rumena koža (zlatenica)
- hudi in življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- koprivnica (urtikarija)
- nabiranje tekočine pod kožo (angioedem)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- znižana raven fosforja v krvi
- zvišan krvni tlak.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 do 1.000 bolnikov):

- nenadno in močno vnetje jeter (fulminantni hepatitis)
- medikamentna reakcija s sistemskimi simptomi (medikamentna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi).

Med jemanjem zdravila Viramune v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili so poročali še o naslednjih pojavih:

- zmanjšanju števila rdečih krvničk ali krvnih ploščic
- vnetju trebušne slinavke
- zmanjšani ali spremenjeni občutljivosti kože.

Ta stanja so večinoma povezana z drugimi protivirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, kadar jemljete zdravilo Viramune v kombinaciji z drugimi zdravili, ni pa verjetno, da jih povzroča samo zdravljenje z zdravilom Viramune.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zmanjša se lahko število belih krvničk (granulocitopenija), ki je pri otrocih pogostnejša. Zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), ki je lahko povezana z zdravljenjem z nevirapinom, je prav tako pri otrocih pogostnejša. Tako kot o izpuščaju o vseh neželenih učinkih obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Viramune

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Viramune je treba po prvem odpiranju platenke porabiti v 6 mesecih.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Viramune

- Učinkovina je nevirapin. Pet millilitrov vsebuje 50 mg učinkovine nevirapina (v obliki hemihidrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - karbomer
 - metilparahidroksibenzoat (E218)
 - propilparahidroksibenzoat (E216)
 - sorbitol
 - saharoza
 - polisorbat 80
 - natrijev hidroksid (za uravnavo pH) in
 - prečiščena voda.

Izgled zdravila Viramune in vsebina pakiranja

Peroralna suspenzija Viramune je bela homogena suspenzija.

Peroralna suspenzija Viramune je na voljo v plastenkah po 240 ml.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki tablet po 200 mg za starejše otroke in odrasle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem nevirapin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune
3. Kako jemati zdravilo Viramune
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viramune
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Viramune in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Viramune sodi v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Učinkovina v vašem zdravilu se imenuje nevirapin. Nevirapin spada v skupino anti-HIV zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Reverzna transkriptaza je encim, ki ga HIV potrebuje za razmnoževanje. Nevirapin ustavi delovanje reverzne transkriptaze. S tem, ko ustavi delovanje reverzne transkriptaze, zdravilo Viramune pomaga nadzorovati okužbo s HIV-1.

Zdravilo Viramune je indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 3 let, ki lahko tablete pogoltnejo. Zdravilo Viramune morate jemati hkrati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnik vam bo priporočil za vas najprimernejša zdravila.

Zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem je treba uporabiti le po dvotedenskem uvajalnem zdravljenju z drugo vrsto zdravila Viramune (s takojšnjim sproščanjem ali suspenzijo), razen če se trenutno zdravite z zdravilom Viramune in ste prešli na obliko s podaljšanim sproščanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viramune

Ne jemljite zdravila Viramune:

- če ste alergični na nevirapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste že prej jemali zdravilo Viramune in ste morali zdravljenje prekiniti, ker ste dobili:
 - hud kožni izpuščaj
 - kožni izpuščaj in druge simptome, na primer:
 - vročino
 - mehurje
 - bolečine v ustih
 - očno vnetje
 - otekanje obraza
 - splošno otekanje
 - težko dihanje

- bolečine v mišicah ali sklepkih
- splošno slabo počutje
- trebušno bolečino
- preobčutljivostne (alergijske) reakcije
- vnetje jeter (hepatitis)
- če imate hudo jetrno bolezen
- če ste morali v preteklosti prekiniti zdravljenje z zdravilom Viramune zaradi sprememb jetrne funkcije
- če jemljete zdravilo rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Ta zdravilna rastlina lahko spremeni delovanje zdravila Viramune.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Viramune se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune je zelo pomembno, da ste vi in vaš zdravnik pozorni na znake jetrnih ali kožnih reakcij. Te lahko postanejo hude in celo življenjsko nevarne. Nevarnost pojava takšnih reakcij je največja prvih 6 mesecev zdravljenja.

Če opazite hud izpuščaj ali preobčutljivost (alergijske reakcije v obliki izpuščaja), ki jih spremljajo drugi neželeni učinki, kot so:

- vročina
- mehurjavost
- bolečine v ustih
- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje telesa
- težko dihanje
- bolečina v mišicah ali sklepkih
- splošno slabo počutje
- ali trebušna bolečina.

TAKOJ MORATE PRENEHATI JEMATI zdravilo Viramune in se NEMUDOMA POSVETOVATI z zdravnikom, ker so lahko takšne reakcije življenjsko nevarne ali povzročijo smrt. Če opazite blag izpuščaj, ki ga ne spremljajo druge reakcije, nemudoma obvestite svojega zdravnika, ki vam bo svetoval, ali morate zdravilo Viramune prenehati jemati.

Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter, kot so:

- zmanjšan tek
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- rumena koža (zlatenica)
- trebušna bolečina,

morate prenehati jemati zdravilo Viramune in se nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom.

Če se pri vas med jemanjem zdravila Viramune razvijejo hude jetrne, kožne ali preobčutljivostne reakcije, NE NADALJUJTE z jemanjem zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo Viramune morate jemati v odmerkih, ki vam jih je predpisal zdravnik. To je še posebej pomembno prvih 14 dni zdravljenja (glejte podrobnejše informacije v odstavku "Kako jemati zdravilo Viramune").

Možnost razvoja jetrnih težav je povečana pri naslednjih bolnikih:

- ženskah
- pri okužbi z virusom hepatitisa B ali C
- pri nenormalnih jetrnih testih
- prvič zdravljenih bolnikih, ki imajo večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (pri ženskah več kot 250 celic/mm³, pri moških več kot 400 celic/mm³)
- že zdravljenih bolnikih, ki imajo izmerljivo virusno breme s HIV-1 v plazmi in večje število celic CD4 na začetku zdravljenja z zdravilom Viramune (ženske nad 250 celic/mm³, moški nad 400 celic/mm³).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo (bolezen, katero definira AIDS) v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano protivirusno zdravljenje, lahko pride do sprememb telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom (glejte poglavje 4 "*Možni neželeni učinki*").

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko razvije kostna bolezen, ki jo imenujemo osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica neprekrvavljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Če sočasno jemljete nevirapin in zidovudin, o tem obvestite svojega zdravnika, ker bo morebiti moral preveriti število belih krvničk.

Ne vzemite zdravila Viramune, če ste bili izpostavljeni HIV, oziroma ga vzemite samo, če so vam postavili diagnozo okužbe s HIV in vam je tako naročil vaš zdravnik.

Prednizona ne smemo uporabljati za zdravljenje izpuščaja, povezanega z jemanjem zdravila Viramune.

Če med zdravljenjem z zdravilom Viramune jemljete peroralne kontraceptive (npr. "tabletko") ali druge hormonske metode za preprečevanje zanositve, bi morali dodatno uporabljati mehansko kontracepcijo (npr. kondom) za preprečevanje zanositve in nadaljnega prenašanja HIV.

Če dobivate nadomestno hormonsko zdravljenja v pomenopavzi, se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli to zdravilo.

Če jemljete ali so vam predpisali rifampicin za zdravljenje tuberkuloze, obvestite svojega zdravnika preden boste to zdravilo vzeli skupaj z zdravilom Viramune.

Tablete zdravila Viramune s podaljšanim sproščanjem ali delci tablet se lahko včasih izločijo in jih lahko opazite v blatu. Čeprav so videti kot cele tablete, ni bilo ugotovljeno, da bi to vplivalo na učinkovitost nevirapina.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem lahko jemljejo otroci, če:

- so stari ≥ 8 let in imajo telesno maso 43,8 kg ali več
- so starejši od 3 let in mlajši od 8 let in imajo telesno maso 25 kg ali več
- je njihova telesna površina 1,17 m² ali več.

Za mlajše otroke je na voljo peroralna suspenzija.

Druga zdravila in zdravilo Viramune

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnika obvestite o vseh zdravilih, ki jih jemljete, preden boste začeli jemati zdravilo Viramune. Zdravnik mora preveriti, ali še učinkujejo, in prilagoditi njihove odmerke. Natančno preberite navodila za uporabo vseh drugih zdravil, ki jih boste jemali zaradi okužbe s HIV v kombinaciji z zdravilom Viramune.

Še zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete ali ste pred kratkim jemali:

- šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo za zdravljenje depresije)
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- rifabutin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze)
- makrolide npr. klaritromicin (zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb)
- flukonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- ketokonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- itraconazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- metadon (zdravilo za zdravljenje odvisnikov od opiatov)
- varfarin (zdravilo za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov)
- hormonske kontraceptive, npr. »tabletke«
- indinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- atazanavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- lopinavir/ritonavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- fosamprenavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- sakvinavir (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- efavirenz (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- etravirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- rilpivirin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- zidovudin (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV)
- elvitegravir/kobicistat (drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV).

Vaš zdravnik bo skrbno spremljal učinek zdravila Viramune in katerega od naštetih zdravil, če ju boste jemali hkrati.

Zdravilo Viramune skupaj s hrano in pijačo

Za jemanje zdravila Viramune s hrano in pijačo ni nobenih omejitev.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje *ni priporočljivo* pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, *se glede tega čim prej pogovorite* z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Viramune boste lahko utrujeni. Bodite previdni pri dejavnostih, kot so vožnja ter uporaba kakršnihkoli orodij ali strojev. Če boste utrujeni, se morate izogibati dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji ali uporabi kakršnihkoli orodij ali strojev.

Zdravilo Viramune vsebuje laktozo

Zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje laktozo (mlečni sladkor).

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Viramune

Zdravila Viramune ne smete jemati samega. Jemati ga morate z najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. Zdravnik vam bo priporočil za vas najustreznejša zdravila.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje:

Odrasli:

Odmerek za prvih 14 dni zdravljenja je ena tableta zdravila Viramune po 200 mg ("uvajalno" obdobje). Za to uvajalno zdravljenje je na voljo posebno pakiranje za začetek zdravljenja z zdravilom Viramune 200 mg tablete. Običajen odmerek po 14 dneh je ena tableta s podaljšanim sproščanjem po 400 mg enkrat na dan.

Zelo pomembno je, da jemljete zdravilo Viramune tablete prvih 14 dni samo enkrat na dan (v "uvajalnem" obdobju). Če se v tem obdobju razvije kakršenkoli izpuščaj, ne začnite jemati zdravila Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem, temveč se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Pokazalo se je, da 14-dnevno "uvajalno" obdobje zmanjša tveganje kožnega izpuščaja.

Bolniki, ki se že zdravijo s tabletami s takojšnjim sproščanjem ali peroralno suspenzijo, lahko zdravilo zamenjajo za obliko s podaljšanim sproščanjem brez uvajalnega obdobja.

Ker je treba zdravilo Viramune vedno jemati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili proti HIV, morate upoštevati tudi navodila za jemanje teh zdravil. Navodila dobite v navodilih za uporabo teh zdravil.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije (za vse skupine glede na starost, telesno maso in telesno površino).

Zdravilo Viramune morate jemati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Kot je opisano v poglavju "*Opozorila in previdnostni ukrepi*", bo zdravnik vaše stanje spremljal s preiskavami delovanja jeter ali za pojav neželenih učinkov, kot je izpuščaj. Glede na izvide se lahko odloči za prekinitve ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Viramune. Pozneje vam lahko zdravljenje ponovno uvede in vam predpiše manjši odmerek.

Če imate ledvično ali jetrno okvaro katerekoli stopnje, uporabljajte samo zdravilo Viramune 200 mg tablete in zdravilo Viramune 50 mg/5 ml peroralna suspenzija.

Zdravilo Viramune tablete jemljite samo skozi usta. Tablet ne žvečite. Zdravilo Viramune lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli

Ne prekoračite odmerka zdravila Viramune, ki vam ga je predpisal zdravnik in je naveden v tem navodilu. Zaenkrat je malo podatkov o učinkih prevelikega odmerka zdravila Viramune. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viramune, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Viramune

Pazite, da odmerka ne bi pozabili vzeti. Če se spomnite, da ste pozabili vzeti odmerek v 12 urah po tem, ko bi ga morali vzeti, ga vzemite čim prej. Če je od takrat, ko bi ga morali vzeti, preteklo že več kot 12 ur, vzemite ob običajnem času samo naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Viramune

Redno jemanje odmerkov ob ustreznem času:

- zelo poveča učinkovitost vam predpisane kombinacije protiretrovirusnih zdravil
- zmanjša verjetnost, da bo okužba s HIV pri vas postala odporna proti protiretrovirusnim zdravilom, ki jih jemljete.

Pomembno je, da nadaljujete s pravilnim jemanjem zdravila Viramune kot je opisano v tem navodilu, razen kadar vam zdravnik naroči, da prenehate.

Če prenehate jemati zdravilo Viramune za dlje kot 7 dni, vam bo zdravnik naročil, da ponovite (zgoraj opisano) 14-dnevno uvajalno obdobje s tabletami Viramune, preden boste ponovno začeli jemati zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot je navedeno v "Opozorila in previdnostni ukrepi", so najpomembnejši neželeni učinki zdravila Viramune hude, tudi življenjsko nevarne kožne reakcije in resne okvare jeter. Pojavijo se pretežno prvih 18 tednov zdravljenja z zdravilom Viramune. Zato je to pomembno obdobje, v katerem mora zdravnik zdravljenje skrbno spremljati.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj, o njem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če se izpuščaj pojavi, je večinoma blag do zmerno hud. Pri nekaterih bolnikih pa je lahko izpuščaj, ki se pojavi kot mehurjasta kožna reakcija, hud ali življenjsko nevaren (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza); zabeležili so že tudi smrtne izide. Hud pa tudi blag ali zmerno hud izpuščaj se večinoma pojavi v prvih šestih tednih zdravljenja.

Če kadarkoli med zdravljenjem opazite izpuščaj in vam je hkrati slabo, morate zdravilo prenehati jemati in nemudoma obiskati zdravnika.

Možne so preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Pojavijo se lahko v obliki anafilaksije (hude oblike alergijske reakcije) s simptomi, kot so:

- izpuščaj
- otekanje obraza
- težko dihanje (bronhialni krč)
- anafilaktični šok.

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tudi v obliki izpuščaja z drugimi neželenimi učinki, kot so:

- vročina
- nastajanje mehurčkov na koži
- rane v ustih
- vnetje oči
- otekanje obraza
- otekanje vsega telesa
- težko dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih
- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)

- splošno slabo počutje
- hude težave z jetri ali ledvicami (jetrna ali ledvična odpoved).

Svojega zdravnika nemudoma obvestite, če se pri vas pojavi izpuščaj in katerikoli drugi neželeni učinek, ki je posledica preobčutljivostne reakcije. Takšne reakcije so lahko življenjsko nevarne.

Poročajo, da so se med jemanjem zdravila Viramune pojavile motnje delovanja jeter. Med njimi nekaj primerov vnetja jeter (hepatitisa), ki je lahko nenadno in intenzivno (fulminantni hepatitis), in jetrne odpovedi, ki se oba lahko končata s smrtjo.

Povejte zdravniku, če opazite kateregakoli od naslednjih kliničnih simptomov jetrne poškodbe:

- izgubo teka
- slabost
- bruhanje
- porumenelost kože (zlatenico)
- trebušno bolečino.

Našteti neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viramune 200 mg tablete med 14-dnevnim uvajalnim obdobjem:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj
- povišana telesna temperatura
- glavobol
- trebušna bolečina
- siljenje na bruhanje (navzea)
- mehko blato (driska)
- utrujenost.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- alergijska reakcija z izpuščajem, otekanjem obraza, s težavnim dihanjem (bronhialni krč) ali z anafilaktičnim šokom
- medikamentna reakcija s sistemskimi simptomi (medikamentna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi)
- nenadno in hudo vnetje jeter (fulminantni hepatitis)
- hudi in življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- rumena koža (zlatenica)
- koprivnica (urtikarija)
- tekočina pod kožo (angionevrotični edem)
- bruhanje
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v sklepih (aralgija)
- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- nenormalni izvidi jetrnih testov
- znižana raven fosforja v krvi
- zvišan krvni tlak.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 do 1.000 bolnikov):

- vnetje jeter (hepatitis)
- zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija).

Neželeni učinki, opisani v nadaljevanju so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viramune tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan v fazi vzdrževanja:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj
- glavobol
- trebušna bolečina
- siljenje na bruhanje (navzea)
- vnetje jeter (hepatitis)
- utrujenost
- nenormalni izvidi jetrnih testov
- povišana telesna temperatura
- bruhanje
- mehko blato (driska).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- alergijska reakcija z izpuščajem, otekanjem obraza, s težavnim dihanjem (bronhialni krč) ali z anafilaktičnim šokom
- medikamentna reakcija s sistemskimi simptomi (medikamentna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi)
- nenadno in hudo vnetje jeter (fulminantni hepatitis)
- hudi in življenjsko nevarni kožni izpuščaji (Stevens Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija)
- zmanjšanje števila belih krvničk (granulocitopenija)
- rumena koža (zlatenica)
- koprivnica (urtikarija)
- tekočina pod kožo (angionevrotični edem)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- znižana raven fosforja v krvi
- zvišan krvni tlak.

Med jemanjem tablet Viramune v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili so poročali še o naslednjih pojavih:

- zmanjšanju števila rdečih krvničk ali krvnih ploščic
- vnetju trebušne slinavke
- zmanjšanju ali spremembi občutljivosti kože.

Ta stanja so večinoma povezana z drugimi protivirusnimi zdravili in se lahko pojavijo, kadar jemljete tablete Viramune v kombinaciji z drugimi zdravili, ni pa verjetno, da jih povzročata samo zdravljenje s tabletami Viramune.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zmanjša se lahko število belih krvničk (granulocitopenija), ki je pri otrocih pogostnejša. Zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), ki je lahko povezana z zdravljenjem z nevirapinom, je prav tako pri otrocih pogostnejša. Tako kot o izpuščaju o vseh neželenih učinkih obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Viramune

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Viramune je treba po odprtju plastenke porabiti v 2 mesecih.

Za shranjevanje zdravila posebna navodila niso potrebna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Viramune

- Učinkovina je nevirapin. Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg nevirapina.
- Druge sestavine zdravila so: laktoza (v obliki monohidrata), hipromeloza, rumeni železov oksid in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Viramune in vsebina pakiranja

Rumene, ovalne in na obeh straneh izbočene tablete s podaljšanim sproščanjem. Tablete s podaljšanim sproščanjem so velike približno 9,3 x 19,1 mm in imajo na eni strani oznako V04, na drugi pa znak podjetja. Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so na voljo v pretisnih omotih s 30 ali 90 tabletami s podaljšanim sproščanjem v škatli. Alternativno je zdravilo Viramune 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem pakirano v plastenki s po 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Viramune je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije ali tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>