

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă de nevirapină anhidră).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 318 mg.

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, biconvexe. O față este marcată cu codul „54 193”, cu un șanț separând „54” și „193”. Fața opusă este marcată cu simbolul firmei. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Viramune este indicat în terapia asociată cu alte antivirale pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți sau copii de orice vârstă infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2).

Cea mai mare parte din experiența cu Viramune este în asociere cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT). Alegerea tratamentului ulterior celui cu Viramune trebuie să se bazeze pe experiența clinică și pe testele la rezistență (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Viramune trebuie administrat de către medicii care au experiență în tratamentul infecției HIV.

Doze

Pacienți cu vârsta de 16 ani și peste

Doza recomandată de Viramune este de un comprimat de 200 mg, o dată pe zi, în primele 14 zile (această perioadă de inițiere trebuie practică deoarece s-a observat că scade frecvența erupțiilor cutanate), urmată de un comprimat de 200 mg, de 2 ori pe zi, în asociere cu cel puțin alți 2 agenți antiretrovirali.

Dacă se constată că a fost omisă o doză într-un interval de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai repede posibil. Dacă este omisă o doză și au trecut mai mult de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia numai doza următoare la ora obișnuită.

Considerații privind abordarea terapeutică

Pacienții care au prezentat erupție cutanată tranzitorie în decursul celor 14 zile de inițiere, cu 200 mg pe zi, nu trebuie să crească doza de Vîramune până la dispariția acesteia. Erupția cutanată izolată trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.4). Schema de tratament de 200 mg, o dată pe zi, nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Pacienții care au întrerupt administrarea dozelor de nevirapină pentru o perioadă mai mare de 7 zile, trebuie să reînceapă tratamentul după schema terapeutică recomandată, utilizând perioada de inițiere de două săptămâni.

Există efecte toxice care impun întreruperea tratamentului cu Vîramune (vezi pct. 4.4).

Vârșnici

Nu s-au efectuat investigații specifice cu nevirapină la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 200 mg nevirapină, după fiecare ședință de dializă. Pacienții cu $CL_{cr} \geq 20$ mg/min nu necesită o ajustare/modificare a dozei, vezi pct. 5.2.

Insuficiență hepatică

Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Vîramune 200 mg comprimate, administrate după schema descrisă anterior, sunt potrivite copiilor mai mari, în special adolescenților cu vârsta sub 16 ani care au greutate mai mare de 50 kg sau a căror arie a suprafeței corporale este mai mare de 1,25 m² după formula lui Mosteller. O altă formă farmaceutică, suspensia orală, care se poate administra în funcție de greutate sau de aria suprafeței corporale, este disponibilă pentru copiii din această grupă de vîrstă, cu greutatea mai mică de 50 de kg sau a căror arie a suprafeței corporale este mai mică de 1,25 m² (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vîramune suspensie orală).

Copii cu vârsta sub trei ani

Pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani și pentru toate celelalte grupe de vîrstă este disponibilă o formă de cu administrare cu eliberare imediată, suspensie orală (vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie luate cu lichid și nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Vîramune poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Readministrare la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă ca urmare a unei erupții cutanate tranzitorii severe, a unei erupții cutanate tranzitorii însoțite de simptome sistemice, reacții de hipersensibilitate sau hepatită clinic manifestă secundare nevirapinei.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) sau la cei care au prezentat valori crescute ale ASAT sau ALAT de > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT inițiale sunt stabilizate < 5 LSVN.

Readministrare la pacienții care au avut anterior ASAT sau ALAT > 5 LSVN (limita superioară a normalului) în timpul tratamentului cu nevirapină și au prezentat reapariția de modificări ale funcției hepatice după readministrarea nevirapină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu medicamente din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmaticice și de reducere a efectelor clinice ale nevirapinei (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Viramune trebuie utilizat numai în asociere cu cel puțin alți 2 agenți antiretrovirali (vezi pct. 5.1)

Viramune nu trebuie utilizat ca unic antiretroviral activ, deoarece monoterapia cu oricare antiretroviral a dus la rezistență virală.

Primele 18 săptămâni de tratament cu nevirapină constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă a pacienților pentru a evidenția apariția potențială a reacțiilor cutanate severe sau care pun viața în pericol (incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)) și hepatită severă/insuficiență hepatică severă. Riscul cel mai mare de apariție a reacțiilor adverse hepatice și a reacțiilor adverse cutanate apare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul de apariție a unor reacții adverse hepatice continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului. La pacienții de sex feminin și pacienții cu un număr mărit de limfocite CD4 (> 250/mm³ la femeile adulte și > 400/mm³ la bărbați adulți) inițierea terapiei cu nevirapină se asociază cu risc crescut de apariție a evenimentelor adverse hepatice dacă pacienții au concentrații detectabile în plasmă de ARN HIV-1, adică o concentrație ≥ 50 copii/ml la inițierea tratamentului cu nevirapină. Deoarece apariția cazurilor de hepatotoxicitate gravă și care pun viața în pericol, au fost observate în studiile controlate și necontrolate, predominant la pacienți cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, tratamentul cu nevirapină nu trebuie inițiat la femeile adulte cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ sau pacienților bărbați adulți cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 400 celule/mm³, care au concentrații plasmaticice detectabile de ARN HIV-1 până când nu se stabilește dacă beneficiile depășesc riscul administrării de nevirapină.

În unele cazuri leziunile hepatice au avansat chiar dacă tratamentul a fost întrerupt. Pacienții care prezintă semne sau simptome de hepatită, reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate trebuie să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală. După reacții hepatice, cutanate și de hipersensibilitate severe, tratamentul cu nevirapină nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Doza trebuie respectată cu strictețe, în special în timpul perioadei de 14 zile de inițiere a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate

La pacienții tratați cu nevirapină au apărut în special, în primele 6 săptămâni de tratament, reacții adverse cutanate severe și care au pus în pericol viața pacientului, incluzând cazuri letale. Acestea au inclus cazuri de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupții cutanate, modificări sistemice și afectări viscerale. Pacienții trebuie monitorizați intensiv în timpul primelor 18 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape dacă apare erupție cutanată izolată. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a manifestat erupții cutanate severe sau

erupții cutanate însoțite de simptome sistemice (cum sunt febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgie sau artralgie sau stare generală alterată), incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a prezentat reacții de hipersensibilitate (caracterizate prin erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, plus afectări viscerale, cum sunt hepatita, eozinofilia, granulocitopenia și disfuncții renale), vezi pct. 4.4.

Administrarea Viramune în doze mai mari decât cele recomandate poate să crească frecvența și gravitatea reacțiilor cutanate, cum este sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu Viramune, s-au observat cazuri de rhabdmioliză.

Utilizarea concomitentă de prednison (40 mg/zi în timpul primelor 14 zile de administrare a Viramune) a arătat că nu scade incidența erupțiilor cutanate tranzitorii asociate cu nevirapină și pot fi asociate cu o creștere a incidenței și severității acestora în timpul primelor 6 săptămâni de tratament cu nevirapină.

Au fost identificați unii factori de risc pentru dezvoltarea reacțiilor adverse cutanate grave, aceștia incluzând incapacitatea de a urma doza de 200 mg pe zi în timpul perioadei de inițiere a tratamentului și o perioadă lungă de timp între simptomele inițiale și consultul medical. Femeile par a prezenta un risc mai mare de dezvoltare a erupțiilor cutanate decât bărbații, indiferent dacă tratamentul include sau nu nevirapină.

Pacienții trebuie instruiți că cea mai importantă reacție toxică pentru nevirapină este erupția cutanată. Ei trebuie sfătuiți să anunțe imediat medicul lor despre orice erupție cutanată și să evite întârzierea consultului medical după apariția simptomelor inițiale. Majoritatea formelor de erupție cutanată asociate cu nevirapină apar în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului. Prin urmare, pacienții trebuie supravegheați atent pentru apariția erupțiilor cutanate în această perioadă. Pacienții trebuie instruiți că dacă apare orice formă de erupție cutanată în primele 2 săptămâni ale perioadei de inițiere nu trebuie să crească doza până la dispariția manifestărilor cutanate. Schema de tratament de 200 mg o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Orice pacient care prezintă forme severe de erupții cutanate sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice precum febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgii sau artralgii sau stare de disconfort general, trebuie să întrerupă medicamentul și să solicite imediat o evaluare medicală. La acești pacienți nevirapina nu trebuie readministrată.

Dacă pacienții prezintă erupții cutanate care se presupune că ar fi asociate administrării de nevirapină, trebuie efectuate testele hepatice. Pacienții cu creșteri moderate până la severe (ASAT sau ALAT > 5 LSVN) trebuie să întrerupă definitiv nevirapina.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, caracterizată prin erupție cutanată cu simptome sistemice cum sunt febră, artralgii, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, ca hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală, nevirapina trebuie întreruptă permanent și nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse hepatice

La pacienții tratați cu nevirapină a apărut hepatotoxicitate severă cu potențial letal, incluzând cazuri de hepatită fulminantă letală. Primele 18 săptămâni de tratament reprezintă o perioadă critică care necesită monitorizare atentă. Riscul apariției reacțiilor adverse hepatice este mai mare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Creșterea nivelelor ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN și/sau infecție concomitentă cu virus hepatitic B și/sau C la începutul terapiei antiretrovirale, incluzând schemele terapeutice care conțin nevirapină sunt asociate cu un risc mai mare de reacții adverse hepatice.

Sexul feminin și numărul mai mare de limfocite CD4, la inițierea tratamentului cu nevirapină la pacienți netratați anterior sunt asociate cu creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse hepatice. Femeile prezintă un risc de 3 ori mai mare decât bărbații pentru evenimente hepatice simptomatice, deseori asociate cu erupție cutanată tranzitorie (5,8% comparativ cu 2,2%), iar pacienții netratați anterior, indiferent de sex, care au concentrații detectabile de ARN HIV-1 în plasmă, cu un număr crescut de limfocite CD4 la începerea administrării de nevirapină, prezintă un risc mai mare de evenimente hepatice simptomatice asociate tratamentului cu nevirapină. Într-o analiză retrospectivă, predominant la pacienții cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, femeile cu un număr de limfocite CD4 > 250 celule/mm³ au prezentat un risc de 12 ori mai mare de apariție de reacții adverse hepatice simptomatice, comparativ cu femeile cu un număr de limfocite CD4 < 250 celule/mm³ (11,0% comparativ cu 0,9%). S-a observat un risc crescut la bărbații cu concentrații plasmatică detectabile de HIV-1 și cu un număr de limfocite CD4 > 400 celule/mm³ (6,3% comparativ cu 1,2% la pacienții bărbați cu un număr de limfocite CD4 < 400 celule/mm³). Acest risc crescut de toxicitate bazat pe valoarea limită a numărului de limfocite CD4 nu a fost detectat la pacienții cu încărcătură virală plasmatică nedetectabilă (adică < 50 copii/ml).

Pacienții trebuie informați că reacțiile hepatice sunt o formă majoră de toxicitate a nevirapinei necesitând o monitorizare atentă în timpul primelor 18 săptămâni. Ei trebuie informați că apariția de simptome sugestive pentru hepatită trebuie să-i determine să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală, care să includă și testarea funcțiilor hepatice.

Monitorizare hepatică

Înainte de a începe tratamentul cu nevirapină și pe parcursul lui, la intervale regulate, trebuie efectuate determinări/teste biochimice de laborator, care includ teste ale funcției hepatice.

S-au raportat teste ale funcției hepatice anormale după administrarea de nevirapină, unele chiar în primele câteva săptămâni ale tratamentului.

Creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice sunt frecvent descrise și nu sunt neapărat o contraindicație pentru utilizarea nevirapinei. Creșteri asimptomatice ale GGT nu sunt contraindicații pentru a continua tratamentul.

Monitorizarea testelor hepatice trebuie făcută la fiecare 2 săptămâni, în primele 2 luni de tratament, în luna 3 și apoi periodic. Monitorizarea testelor hepatice trebuie efectuată dacă pacientul prezintă semne sau simptome sugestive de hepatită și/sau de hipersensibilitate.

Dacă ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN înainte sau în timpul tratamentului, testele hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, în timpul consulturilor medicale periodice. Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu valori ASAT/ALAT > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT se stabilizează < 5 LSVN (vezi pct. 4.3).

Medicii și pacienții trebuie să fie atenți la semnele prodromale sau la cele care indică hepatită, cum sunt anorexie, greață, icter, bilirubinemie, scaune acolice, hepatomegalie sau sensibilitate hepatică. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă acestea apar.

Dacă ASAT sau ALAT cresc > 5 LSVN în timpul tratamentului, nevirapina trebuie imediat întreruptă. Dacă ASAT și ALAT revin la valorile inițiale și pacientul nu manifestă semne sau

simptome de hepatită, erupție cutanată, simptome constituționale sau alte indicii sugestive ale unei disfuncții organice, este posibil să se reînceapă tratamentul cu nevirapină, de la caz la caz, începând cu doza de început de 200 mg/zi timp de 14 zile, urmată de doza de 400 mg/zi. În aceste cazuri este necesară o monitorizare hepatică mai frecventă. Dacă valorile anormale ale funcției hepatice revin, atunci nevirapina trebuie întreruptă definitiv.

Dacă apare hepatită manifestă clinic, caracterizată prin anorexie, greață, vărsături, icter, ȘI rezultate modificate ale testelor de laborator (cum sunt valori anormale ale testelor funcției hepatice moderate sau severe (excluzând GGT)), nevirapina trebuie întreruptă permanent. Viramune nu trebuie readministrat la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă pentru hepatită manifestă clinic datorată nevirapinei.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Viramune nu au fost stabilite la pacienți cu tulburări hepatice semnificative preexistente. Viramune este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Rezultatele de farmacocinetică sugerează că trebuie manifestată precauție când nevirapina este administrată la pacienți cu disfuncție hepatică moderată (Child-Pugh B). Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapia asociată antiretrovirală au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antiretrovirale concomitente pentru hepatită B sau C vă rugăm să citiți informațiile relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente incluzând hepatită cronică activă prezintă cu frecvență mai mare tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei retrovirale asociate și trebuie monitorizați conform practicilor standard. Dacă există indicii de agravare a bolii hepatice preexistente, la acești pacienți trebuie luate în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Alte atenționări

Profilaxia postexpunere: La indivizi neinfecțati cu HIV, cărora li s-au administrat doze multiple de Viramune în cadrul profilaxiei postexpunere (PPE), această indicație nefiind autorizată, s-a raportat hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică care necesită transplant. Utilizarea Viramune nu a fost evaluată într-un studiu specific privind PPE, în special în ceea ce privește durata tratamentului și de aceea în mod special este nerecomandată.

Terapia combinată incluzând nevirapină nu este un tratament curativ pentru pacienții infectați HIV-1; pacienții pot continua să prezinte afecțiuni asociate cu infecția HIV-1 avansată, inclusiv infecții oportuniste.

Metode hormonale de contracepție, altele decât acetatul de medroxiprogesteron depo (AMPD) nu trebuie utilizate ca metode contraceptive unice de către femeile care utilizează Viramune, deoarece nevirapina poate să scadă concentrația plasmatică a acestor medicamente. Din acest motiv și pentru a reduce riscul de transmisie a infecției HIV, se recomandă utilizarea contracepției de barieră (de exemplu prezervative). În plus, dacă se utilizează tratamente hormonale postmenopauză în timpul administrării nevirapină, trebuie monitorizat efectul terapeutic al acestora.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studii clinice, Viramune a fost asociat cu o creștere a HDL-colesterolului și o îmbunătățire generală a raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol. Cu toate acestea, nu se cunoaște impactul din punct de vedere clinic al acestor observații. În plus, nu s-a demonstrat că Viramune produce modificări ale glicemiei.

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă dureri și artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul Reactivării Imune: La pacienții infectați cu HIV care au imunodeficiență avansată în momentul inițierii terapiei asociate pentru tratamentul antiviral (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali și să producă pacienților stări grave din punct de vedere clinic, sau agravarea simptomelor. Astfel de reacții au fost observate, în mod specific, pe parcursul primelor săptămâni sau luni de inițiere a TARC. Exemple relevante sunt retinita cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene focalizate și/sau generalizate, și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și atunci când este necesar se instituie tratamentul adecvat. De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Datele farmacocinetice disponibile sugerează ca administrarea concomitentă de rifampicină și nevirapină nu este recomandată. În plus, nu este recomandată combinarea următoarelor medicamente cu Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (în combinație cu cobicistat), atazanavir (în combinație cu ritonavir), fosamprenavir (dacă nu este administrat concomitent cu doze mici de ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.

Lactoză: Viramune comprimate conține lactoză 636 mg pe doză maximă zilnică recomandată. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nevirapina este un inductor al CYP3A și potențial al CYP2B6, fenomenul de inducție metabolică este maxim în 2 – 4 săptămâni de la inițierea terapiei.

Concentrația plasmatică a medicamentelor care utilizează această cale metabolică a scăzut atunci când au fost administrate concomitent cu nevirapină. Se recomandă monitorizarea atentă a eficacității terapeutice a medicamentelor metabolizate de P450 atunci când sunt administrate în asociere cu nevirapină.

Absorbția nevirapinei nu este afectată de alimente, antiacide sau medicamente care conțin un tampon alcalin.

Datele de interacțiune reprezintă corespondentul valorilor mediilor geometrice cu un interval de siguranță/încredere de 90% (II 90%), când aceste date sunt disponibile. ND = ne-detectabil, ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = fără efect.

Clase de medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
INRT		
Didanozină 100-150 mg de două ori pe zi	ASC a didanozinei ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} a didanozinei ND C _{max} a didanozinei ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Emtricitabină	Emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor umane CYP 450.	Viramune și emtricitabina pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Abacavir	În microzomi hepatici umani, abacavirul nu inhibă izoenzimele citocromului P450.	Viramune și abacavir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi	Nu există modificări ale clearance-ului aparent și volumului de distribuție al lamivudinei, sugerând lipsa efectului de inducție al nevirapinei asupra clearance-ului lamivudinei.	Lamivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Stavudină: 30/40 mg de două ori pe zi	ASC a stavudinei ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} a stavudinei ND C _{max} a stavudinei ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapină: concentrațiile par a fi nemodificate în comparație cu datele din antecedente.	Stavudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi	Concentrațiile plasmatice ale tenofovir rămân nemodificate atunci când sunt administrate concomitent cu nevirapină. Concentrațiile plasmatice de nevirapină nu au fost modificate în cazul administrării concomitente cu tenofovir.	Tenofovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Zidovudină 100-200 mg de trei ori pe zi	ASC a zidovudinei ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} a zidovudinei ND C _{max} a zidovudinei ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapină: Zidovudina nu are efect asupra proprietăților farmacocinetice ale nevirapinei.	Zidovudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești

		pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.
INNRT		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	ASC a efavirenz-ului ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} de efavirenz ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} de efavirenz ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și Viramune (vezi pct. 4.4) datorită toxicității crescute și deoarece această asocieri nu îmbunătățește eficacitatea fiecărui INNRT în parte (pentru rezultatele studiului 2NN, vezi pct. 5.1).
Etravirină	Utilizarea concomitentă de etravirină împreună cu nevirapină poate produce o micșorare semnificativă a concentrațiilor plasmaticice de etravirină și pierderea efectelor terapeutice ale etravirinei.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Nu au fost studiate interacțiunile.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT (vezi pct. 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi 400/100 mg o dată pe zi	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} de atazanavir/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} de atazanavir/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparat cu 300/100 mg fără nevirapină) ASC a nevirapinei ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir și Viramune (vezi pct. 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	ASC a darunavir-ului ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} de darunavir ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} de darunavir ↑ 1,40 (1,14-1,73) ASC a nevirapinei ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} de amprenavir ↓ 0,65 (0,49-0,89) C _{max} de amprenavir ↓ 0,75 (0,63-1,37) ASC a nevirapinei ↑ 1,29 (1,19-1,40) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,34 (1,21-1,49) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de fosamprenavir și Viramune dacă fosamprenavir nu este administrat concomitent cu ritonavir (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↔ 0,89 (0,77-1,03) C _{min} de amprenavir ↓ 0,81 (0,69-0,96) C _{max} de amprenavir ↔ 0,97 (0,85-1,10) ASC a nevirapinei ↑ 1,14 (1,05-1,24) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,22 (1,10-1,35) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg de două ori pe zi	<u>Pacienți adulți:</u> ASC a lopinavir-ului ↓ 0,73 (0,53-0,98) C _{min} de lopinavir ↓ 0,54 (0,28-0,74) C _{max} de lopinavir ↓ 0,81 (0,62-0,95)	În cazul asocierii cu Viramune, se recomandă o creștere a dozei de lopinavir/ritonavir la 533/133 mg (4 capsule) sau 500/125 mg (5 comprimate având fiecare o concentrație de 100/25 mg) de două ori pe zi, administrată împreună cu alimente. Nu este necesară ajustarea dozei de Viramune în cazul administrării concomitente cu lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluție orală) 300/75 mg/m ² de două ori pe zi	<u>Pacienți copii:</u> ASC al lopinavir-ului ↓ 0,78 (0,56-1,09) C _{min} de lopinavir ↓ 0,45 (0,25-0,82) C _{max} de lopinavir ↓ 0,86 (0,64-1,16)	La copii trebuie luată în considerare creșterea dozei de lopinavir/ritonavir la 300/75 mg/m ² de două ori pe zi administrată împreună cu alimente, atunci când se administrează concomitent cu Viramune, mai ales la pacienții la care se suspectează scăderea sensibilității la lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg de două ori pe zi	ASC a ritonavir-ului ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} de ritonavir ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} de ritonavir ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapină: Administrarea concomitentă de ritonavir nu determină modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de nevirapină.	Ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Saquinavir/ritonavir	Datele limitate disponibile cu privire la administrarea concomitentă de saquinavir capsule gelatinoase moi,și	Saquinavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	ritonavir, nu sugerează nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între saquinavir administrat concomitent cu ritonavir și nevirapină.	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg de două ori pe zi	Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentelor. Datele limitate, disponibile dintr-un studiu de fază IIa cu pacienți infectați cu HIV, au evidențiat o scădere ne semnificativă din punct de vedere clinic de 20% a C_{min} a TPV.	Tipranavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Inhibitori primari		
Enfuvirtidă	Datorită căii de metabolizare, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între enfuvirtidă și nevirapină.	Enfuvirtida și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Maraviroc 300 mg o dată pe zi	ASC a maraviroc-ului \leftrightarrow 1,01 (0,6-1,55) C_{min} de maraviroc ND C_{max} de maraviroc \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) comparativ cu valorile anterioare Concentrațiile de nevirapină nu sunt măsurate, nu sunt de așteptat efecte.	Maraviroc și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Inhibitori ai integrezei		
Elvitegravir/ cobicistat	Interacțiunea nu a fost studiată. Cobicistat, un inhibitor al citocromului P450 3A inhibă semnificativ enzimele hepatice, precum și alte căi metabolice. Prin urmare, administrarea concomitentă ar duce probabil la niveluri plasmatiche modificate de cobicistat și Viramune.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune cu elvitegravir în combinație cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile date clinice. Datorită căii de metabolizare a raltegravirului nu sunt de așteptat interacțiuni.	Raltegravir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Antibiotice		
Clarithromicină 500 mg de două ori pe zi	ASC a claritromicinei \downarrow 0,69 (0,62-0,76) C_{min} a claritromicinei \downarrow 0,44 (0,30-0,64) C_{max} a claritromicinei \downarrow 0,77 (0,69-0,86)	Expunerea la claritromicină a fost scăzută semnificativ, iar expunerea metabolitului 14-OH a crescut. Deoarece activitatea metabolitului activ al claritromicinei împotriva complexului intracelular al <i>mycobacterium avium</i> a scăzut, toate

	<p>ASC a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 0 (0,68-1,49) C_{max} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>ASC a nevirapinei ↑ 1,26 C_{min} a nevirapinei ↑ 1,28 C_{max} a nevirapinei ↑ 1,24 comparativ cu valorile anterioare.</p>	<p>activitățile împotriva acestui microorganism patogen pot fi modificate. Trebuie luată în considerare o terapie alternativă la claritromicină, cum ar fi azitromicină. Se recomandă monitorizarea atentă a modificărilor hepatice.</p>
<p>Rifabutină 150 sau 300 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a rifabutinei ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} a rifabutinei ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} a rifabutinei ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>ASC a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>A fost raportată o creștere nesemnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului aparent al nevirapinei (cu 9%) comparativ cu date farmacocinetice anterioare.</p>	<p>Nu se observă niciun efect semnificativ asupra principalilor parametrii farmacocinetici ai rifabutinei și Viramune. Rifabutină și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Cu toate acestea, datorită variabilității mari între pacienți, unii pacienți pot prezenta creșteri ale concentrațiilor în cazul expunerii la rifabutină și pot prezenta un risc crescut de intoxicație la rifabutină. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție.</p>
<p>Rifampicină 600 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a rifampicinei ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{min} a rifampicinei ND C_{max} a rifampicinei ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>ASC a nevirapinei ↓ 0,42 C_{min} a nevirapinei ↓ 0,32 C_{max} a nevirapinei ↓ 0,50 comparativ cu datele anterioare.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a rifampicinei și Viramune (vezi pct. 4.4). Medicii care trebuie să trateze pacienți infectați concomitent și cu tuberculoză, și a căror schemă de tratament conține Viramune, pot lua în considerare înlocuirea acestuia cu rifabutină.</p>
<p>Antifungice</p>		
<p>Fluconazol 200 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a fluconazolului ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} de fluconazol ↔ 0,93 (0,86-1,01) C_{max} de fluconazol ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expunerea la nevirapină: ↑100% în comparație cu datele anterioare, în care a fost administrată doar nevirapina.</p>	<p>Din cauza riscului crescut de expunere la Viramune, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență, iar pacienții trebuie monitorizați atent.</p>
<p>Itraconazol 200 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a itraconazol-ului ↓ 0,39 C_{min} de itraconazol ↓ 0,13 C_{max} de itraconazol ↓ 0,62</p>	<p>Atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent, trebuie luată în considerare creșterea dozei de itraconazol.</p>

	Nevirapină: nu a apărut o diferență semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai nevirapinei.	
Ketoconazol 400 mg o dată pe zi	ASC a ketoconazol-ului ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} de ketoconazol ND C _{max} de ketoconazol ↓ 0,56 (0,42-0,73) Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei: ↑ 1,15-1,28 comparativ cu datele anterioare.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de ketoconazol și Viramune (vezi pct. 4.4).
ANTIVIRALE PENTRU HEPATITA CRONICĂ B SAU C		
Adefovir	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Adefovir nu influențează niciunul dintre izomerii CYP comuni cunoscuți ca fiind implicați în metabolismul medicamentos uman și care sunt excretați pe cale renală. Nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă clinic.	Adefovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Entecavir	Entecavir nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a entecavir, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Entecavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Interferoni (pegilat interferon alfa 2a și alfa 2b)	Interferonii nu prezintă efecte cunoscute asupra CYP 3A4 sau 2B6. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Interferonii și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Ribavirin	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Ribavirin nu inhibă enzimele citocromului P450, și studiile de toxicitate nu au dovedit faptul că ribavirin induce enzimele hepatice. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Ribavirin și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Telbivudină	Telbivudina nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al sistemului enzimatic al citocromului	Telbivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a telbivudinei, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	
ANTIACIDE		
Cimetidină	Cimetidină: nu se observă niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai cimetidinei C_{min} a nevirapinei ↑ 1,07	Cimetidina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTITROMBOTICE		
Warfarină	Interacțiunea între nevirapină și medicamentul antitrombotic warfarină este complexă, cu potențial de creștere și scădere a timpului de coagulare atunci când sunt administrate concomitent.	Este necesară monitorizarea atentă a activității anticoagulante.
CONTRACEPTIVE		
Acetat de medroxiprogesteron depot (AMPD) 150 mg la fiecare 3 luni	ASC a AMPD ↔ C_{max} a AMPD ↔ C_{min} a AMPD ↔ Nevirapină ASC ↑ 1,20 Nevirapină C_{max} ↑ 1,20	Administrarea concomitentă de Viramune nu influențează efectul de inhibare a ovulației al AMPD. AMPD și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Etinilestradiol (EE) 0,035 mg	ASC a EE ↓ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} de EE ND C_{max} de EE ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Contraceptivele orale hormonale nu trebuie utilizate ca unică metodă contraceptivă de către femeile care utilizează Viramune (vezi pct. 4.4). Dozele corespunzătoare de contraceptive hormonale (orale, sau alte forme de administrare) altele decât AMPD în asociere cu Viramune, nu au fost stabilite din punct de vedere al siguranței și eficacității.
Noretindronă (NET) 1,0 mg (o dată pe zi)	ASC a NET ↓ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} a NET ND C_{max} a NET ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGEZICE/OPIOIDE		
Doza individuală de metadonă	ASC a metadonei ↓ 0,40 (0,31-0,51) C_{min} a metadonei ND C_{max} a metadonei ↓ 0,58 (0,50- 0,67)	Pacienții tratați cu metadonă, care încep tratamentul cu Viramune, trebuie monitorizați pentru evidențierea sevrajului, iar doza de metadonă trebuie ajustată corespunzător.
MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare	Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot scădea dacă se administrează concomitent medicamente pe bază de plante medicinale conținând sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>). Aceasta se	Medicamentele pe bază de plante medicinale conținând sunătoare nu trebuie administrate concomitent cu Viramune (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, trebuie verificate concentrațiile

	datorează inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului și/sau a proteinelor de transport de către sunătoare.	plasmatică ale nevirapinei și încărcătura virală posibilă și trebuie întreruptă administrarea de sunătoare. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Viramune. Efectul de inducție enzimatică poate persista pentru cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
--	--	---

Alte informații:

Metaboliții nevirapinei: Studiile utilizând microzomi din celule hepatice umane au indicat că formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei nu a fost afectată de prezența dapsoniei, rifabutinei, rifampicinei sau trimetoprim/ sulfametoxazolului. Ketoconazolul și eritromicina inhibă semnificativ formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive orale drept metodă unică/exclusivă de contracepție, deoarece nevirapina poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele disponibile în prezent cu privire la femeile gravide nu indică apariția malformațiilor sau a toxicității fetoneonatale. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu s-au observat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). La gravide nu există studii adecvate și bine controlate. Se vor lua măsuri de precauție dacă se va prescrie nevirapină la gravide (vezi pct. 4.4). Deoarece hepatotoxicitatea apare mai frecvent la femeile care au numărul de celule CD4 mai mare de 250 celule/mm³ cu concentrații plasmatice detectabile de ARN HIV-1 (50 sau mai multe copii/ml) acest lucru trebuie avut în vedere în momentul în care se ia o decizie terapeutică (vezi pct. 4.4). Nu există suficiente dovezi care să ateste că absența riscului crescut de hepatotoxicitate, observat la femeile care au mai fost tratate inițial cu nevirapină și care prezintă încărcătură virală plasmatică nedetectată (mai puțin de 50 copii/ml ale HIV-1) și numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ se aplică și la femeile gravide. Toate studiile randomizate asupra acestei probleme au exclus femeile gravide, acestea fiind slab reprezentate atât în studiile de cohortă cât și în metaanalize.

Alăptarea

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere s-a observat afectarea fertilității la șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile studii specifice privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați asupra faptului că pot prezenta reacții adverse, cum

sunt fatigabilitate în timpul tratamentului cu Viramune. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje. Dacă pacienții manifestă fatigabilitate, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Reacțiile adverse asociate cu Viramune, cel mai frecvent raportate în timpul tuturor studiilor clinice, au fost erupții cutanate tranzitorii, reacții alergice, hepatită, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, febră, cefalee și mialgie.

Experiența după punerea pe piață a medicamentului a arătat că cele mai grave reacții adverse sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, hepatite grave/insuficiență hepatică gravă și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutanată cu simptome constituționale cum sunt febră, artralgi, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse care pot fi datorate administrării de Viramune. Frecvența estimată are la bază cumularea datelor din studiile clinice pentru reacțiile adverse considerate a avea legătură cu tratamentul cu Viramune.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	granulocitopenie
Mai puțin frecvente	anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice angioedem, urticarie)
Mai puțin frecvente	reacție anafilactică
Rare	reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente	cefalee
-----------	---------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	greață, vărsături, durere abdominală, diaree
-----------	--

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	hepatită (inclusiv hepatotoxicitate severă și care pune viața în pericol) (1,9%)
Mai puțin frecvente	icter
Rare	hepatită fulminantă (care poate fi letală)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii (12,5%)
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (care poate fi letală) (0,2%), angioedem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente artralgie, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente pirexie, fatigabilitate

Investigații diagnostice

Frecvente valori anormale ale testelor funcționale hepatice (valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, transaminaze crescute, valori serice crescute ale aspartataminotransferazei, valori serice crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, hipertransaminemie).

Mai puțin frecvente valori scăzute ale fosforului din sânge; valori crescute ale tensiunii arteriale

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiul 1100.1090, din care s-au primit majoritatea evenimentelor adverse (n=28) raportate, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor adverse de granulocitopenie (3,3%), comparativ cu cei tratați cu nevirapină (2,5%).

Reacțiile anafilactice au fost observate în cursul supravegherii după punerea pe piață dar nu au fost observate în cadrul studiilor clinice controlate, randomizate. Categoria de frecvență a fost estimată prin calculul statistic pe baza numărului total de pacienți expuși la nevirapină în studiile clinice controlate randomizate (n=2718).

Scăderea valorilor fosforului din sânge și creșterea tensiunii arteriale au fost observate în studii clinice în care au fost administrate concomitent tenofovir/emtricitabine.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

De asemenea, au fost raportate următoarele reacții adverse când nevirapina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale: pancreatită, neuropatie periferică și trombocitopenie. Aceste reacții adverse sunt, de obicei, asociate cu alte medicamente antiretrovirale și poate fi de așteptat să apară când nevirapina este utilizată în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste reacții adverse să se datoreze tratamentului cu nevirapină. Rareori au fost raportate cazuri de insuficiență hepato – renală.

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență avansată la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale (vezi pct. 4.4). De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză: au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Pielea și țesuturile subcutanate

Cea mai frecventă reacție adversă clinică a nevirapină este erupția cutanată, cea datorată Viramune apărând la 12,5% dintre pacienții la care s-au efectuat studii controlate cu regimuri terapeutice asociate.

Tipurile de erupții cutanate sunt de obicei erupții cutanate eritematoase maculo-papuloase ușoare până la moderate, cu sau fără prurit, localizate pe trunchi, față și extremități. S-a raportat hipersensibilitate (reacție

anafilactică, angioedem și urticarie). Erupțiile cutanate apar singure sau în contextul reacției adverse cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie cu simptome constituționale, cum sunt febră, artralгии, mialгии și limfadenopatie plus afectări viscerale cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală.

Reacții cutanate severe și care pun viața în pericol au apărut la pacienții tratați cu nevirapină, incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). S-au raportat cazuri letale de NET, SSJ și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice. Majoritatea formelor severe de erupții cutanate au apărut în primele 6 săptămâni de tratament și unele au necesitat spitalizare, iar un pacient a necesitat intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

Ficat și căi biliare

Cele mai frecvente anomalii ale testelor de laborator observate sunt creșterile valorilor testelor funcției hepatice (TFH), incluzând ALAT, ASAT, GGT, bilirubina totală și fosfataza alcalină. Creșterile asimptomatice ale nivelelor GGT sunt cele mai frecvente. S-au raportat cazuri de icter. La pacienții tratați cu nevirapină s-au raportat cazuri de hepatită (hepatotoxicitate severă și care a pus în pericol viața, incluzând cazuri letale de hepatită fulminantă). Cel mai bun semn care anunță un eveniment hepatic grav, a fost reprezentat de valorile crescute ale testelor funcției hepatice comparativ cu valorile inițiale. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Bazându-se pe experiența dintr-un studiu clinic la 361 copii și adolescenți, în majoritate tratați cu tratament asociat cu ZDV sau/și ddI, cele mai frecvente evenimente adverse legate de nevirapină raportate au fost similare cu cele observate la adulți. Granulocitopenia a fost mai frecvent observată la copii. În cadrul unui studiu clinic deschis (ACTG 180) granulocitopenia, apărută ca interacțiune medicamentoasă, a apărut la 5/37 (13,5%) dintre pacienți. În ACTG 245, un studiu dublu-orb, controlat placebo, frecvența cazurilor de granulocitoză gravă, legate de administrarea medicamentului a fost de 5/305 (1,6%). La acest grup populațional s-au raportat cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson sau un sindrom de tranziție Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu nevirapină. S-au raportat cazuri de supradozaj cu Viramune la doze cuprinse între 800 – 6000 mg pe zi, pentru o perioadă de până la 15 zile. Pacienții au prezentat edem, eritem nodos, fatigabilitate, febră, cefalee, insomnie, greață, infiltrate pulmonare, erupții cutanate tranzitorii, vertij, vărsături, creșterea valorilor transaminazelor și scădere ponderală. Toate aceste efecte se ameliorează în momentul în care se întrerupe tratamentul cu nevirapină.

Copii și adolescenți

A fost raportat un caz de supradozaj accidental masiv în cazul unui nou-născut. Doza ingerată a fost de 40 ori doza recomandată de 2 mg/kg și zi. Au fost observate neutropenie ușoară, izolată și hiperlactatemie, care au dispărut spontan în interval de o săptămână fără complicații clinice. Un an mai târziu dezvoltarea copilului a rămas normală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AG01

Mecanism de acțiune

Nevirapina este un INNRT al HIV-1. Nevirapina este un inhibitor necompetitiv al HIV-1 revers transcriptazei, dar nu are un efect inhibitor semnificativ din punct de vedere biologic asupra HIV-2 revers transcriptazei sau asupra ADN polimerazelor eucariote α , β , γ , sau δ .

Activitatea antivirală *in vitro*:

Nevirapina are o valoare mediană CI_{50} (concentrație inhibitorie 50) de 63 nM comparativ cu o varietate de izolate HIV-1 de grup M, de subtipurile A, B, C, D, F, G și H și formele circulante recombinante (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG și CRF12_BF replicate pe celule renale 293 embrionare umane. Într-o varietate de 2923 izolate clinic HIV-1, între care predomină subtipul B, valoarea mediană CI_{50} a fost 90nM. Valori similare CI_{50} au fost obținute când a fost măsurată activitatea antivirală a nevirapinei pe celule mononucleare din sânge periferic, macrofage derivate din monocite sau linii de celule limfoblastice. Nevirapina nu are activitate antivirală *in vitro* față de izolatele HIV-1 din grupul O sau față de izolatele HIV-2.

Nevirapina în asociere cu efavirenz prezintă o puternică activitate antagonistă anti-HIV-1 *in vitro* (vezi pct. 4.5) și a potențat antagonismul inhibitorului de protează ritonavir sau al inhibitorului de fuziune enfuvirtidă. Nevirapina în asociere cu inhibitorii de protează amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir și tipranavir, și cu INRT abacavir, didanozidă, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir și zidovudină, potențează activitatea sinergică anti HIV-1. Activitatea anti-HIV-1 a nevirapinei a fost antagonizată *in vitro* de medicamentul anti-VHB adefovir și de medicamentul anti-VHC ribavirin.

Rezistență

În culturi de celule, izolatele HIV-1 prezintă o sensibilitate scăzută (de 100 - 250 ori) la nevirapină. Analize genotipice au demonstrat existența mutațiilor Y181C și/sau V106A ale genei RT a HIV-1, în funcție de tulpina virusului și de linia de celule utilizată. Timpul de apariție al rezistenței la nevirapină în culturile de celule nu a fost modificat atunci când nevirapina a fost utilizată împreună cu alți câțiva INNRT.

Analizele genotipice pe tulpinile izolate de la pacienții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care au prezentat eșec virologic (n=71) după ce li s-a administrat nevirapină o dată pe zi (n=25) sau de două ori pe zi (n=46) în asociere cu lamivudină și stavudină timp de 48 săptămâni, au arătat că tulpinile izolate de la 8/25 pacienți și respectiv 23/46 pacienți, au avut una sau mai multe dintre următoarele substituții asociate cu rezistență la INNRT:

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

Rezistență încrucișată

In vitro s-a observat apariția rapidă a tulpinilor de HIV care prezintă rezistență încrucișată la INNRT. După eșecul virologic la nevirapină, este de așteptat apariția rezistenței încrucișate la efavirenz. În funcție de rezultatele testelor de rezistență poate fi administrat ulterior un tratament care să conțină etravirină. Rezistența încrucișată între nevirapină și alți inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV sau inhibitori de intrare HIV este puțin probabilă deoarece enzimele țintă implicate sunt diferite. În mod

similar, potențialul unei rezistențe încrucișate între nevirapină și INRT este redus deoarece moleculele au diferite locuri de legare de revers transcriptază.

Rezultate clinice

Viramune a fost evaluat atât la pacienții netratați anterior, cât și la pacienții tratați anterior.

Studii la pacienți netratați anterior

Studiul 2NN

Studiul dublu 2NN a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, care a comparat două medicamente INNRT, nevirapină și efavirenz, ambele medicamente administrate simultan.

1216 pacienți netratați anterior antiretroviral, cu ARN HIV-1 plasmatic inițial > 5000 copii/ml au fost înrolați pentru administrarea Viramune 400 mg o dată pe zi, Viramune 200 mg de două ori pe zi, efavirenz 600 mg o dată pe zi sau Viramune (400 mg) și efavirenz (800 mg) o dată pe zi, plus stavudină și lamivudină timp de 48 săptămâni.

Criteriul de evaluare final principal, eșecul terapeutic, a fost definit ca mai puțin de o scădere de 1 log₁₀ a ARN HIV-1 plasmatic în primele 12 săptămâni sau două măsurători consecutive a peste 50 copii/ml începând din săptămâna a 24-a sau evoluția afecțiunii.

Vârsta medie a fost de 34 ani și circa 64% din pacienți au fost bărbați, numărul mediu de limfocite CD4 a fost 170 și 190 celule pe mm³ în grupul tratat cu Viramune de două ori pe zi și, respectiv, în grupul tratat cu efavirenz. Nu au existat diferențe semnificative între caracteristicile demografice și inițiale ale grupurilor de tratament.

Compararea eficacității primare predeterminate a fost efectuată între grupul tratat cu Viramune de două ori pe zi și grupul tratat cu efavirenz.

Tratamentul cu nevirapină administrată de două ori pe zi și tratamentul cu efavirenz nu au fost semnificativ diferite (p= 0,091) în termeni de eficacitate, măsurată prin eșecul terapeutic sau oricare dintre componentele eșecului terapeutic, inclusiv eșecul virologic.

Administrarea concomitentă de nevirapină (400 mg) cu efavirenz (800 mg) a fost asociată cu cea mai mare frecvență de apariție a evenimentelor adverse și cu cea mai mare rată de eșec terapeutic (53,1%). Deoarece tratamentul cu nevirapină asociată cu efavirenz nu a avut eficacitate sporită și a determinat mai multe evenimente adverse decât fiecare medicament luat separat, acest tratament nu este recomandat. Douăzeci la sută dintre pacienții tratați cu nevirapină de două ori pe zi și 18% dintre pacienții tratați cu efavirenz au suferit cel puțin un eveniment advers de gradul 3 sau 4. Hepatita clinică raportată ca eveniment advers clinic a apărut la 10 (2,6%) și 2 (0,5%) pacienți din grupurile tratate cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv cu efavirenz. Proporția pacienților care au prezentat cel puțin o reacție de gradul 3 sau 4 asociată cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator a fost de 8,3% pentru nevirapină administrată de două ori pe zi și 4,5 % pentru efavirenz. Dintre pacienții care au prezentat reacții de gradul 3 sau 4 asociate cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator, proporția pacienților suprainfectați cu virusul hepatitei B sau C a fost de 6,7% și 20,0% în grupul tratat cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv 5,6% și 11,1% în grupul tratat cu efavirenz.

Studiul de urmărire pe trei ani 2NN

Acesta este un studiu retrospectiv, multicentric, care compară eficacitatea antivirală după 3 ani de tratament cu Viramune și efavirenz în combinație cu stavudină și lamivudină, la pacienți care au participat la studiul 2NN din săptămâna 49 până în săptămâna 144. Pacienți care au participat la studiul 2NN și care încă erau monitorizați activ în săptămâna 48, când studiul a fost închis, și erau încă sub tratament la

clinica unde se desfășoară studiul, au fost rugați să participe la acest studiu. Criteriile de evaluare finale principale (procentul pacienților cu eșec terapeutic) și criteriile de evaluare finale secundare ale studiului, precum și schema terapeutică principală au fost similare studiului inițial 2NN.

Un răspuns durabil referitor la Viramune pentru cel puțin trei ani a fost dovedit în acest studiu și cu privire la eșecul terapeutic, a fost demonstrată o echivalență cu o marjă de 10% între Viramune 200 mg de două ori pe zi și efavirenz. Ambele, criteriile finale principale ($p = 0,92$) și criteriile finale secundare au arătat că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între efavirenz și Viramune 200 mg de două ori pe zi.

Studii la pacienți tratați anterior

Studiul NEFA

Studiul NEFA este un studiu controlat, prospectiv, randomizat, care evaluează opțiunile terapeutice la pacienți cu încărcătură virală nedetectabilă, la care schema de tratament pe bază de inhibitori de protează (IP), a fost schimbată cu Viramune, efavirenz sau abacavir.

Studiul a evaluat 460 pacienți adulți cu concentrații plasmatice de ARN-HIV-1 mai mici de 200 c/ml cel puțin în ultimele șase luni, și tratați cu doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază și cel puțin un IP, care au fost randomizați pentru schimbarea IP cu Viramune (155 pacienți), efavirenz (156) sau abacavir (149).

Criteriile finale principale au fost deces, evoluția afecțiunii spre sindromul imunodeficienței dobândite sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de ARN HIV-1 la 200 copii/ml sau peste această valoare.

La 12 luni, estimările Kaplan-Meier referitoare la probabilitatea de a atinge criteriile finale principale au fost de 10% în grupul tratat cu Viramune, 6% în grupul tratat cu efavirenz și de 13% în grupul tratat cu abacavir ($p=0,10$ conform unei analize a intenției de tratament).

Incidența totală a evenimentelor adverse a fost semnificativ mai mică (61 pacienți, sau 41%) în cadrul grupului tratat cu abacavir decât în grupul tratat cu nevirapină (83 pacienți, sau 54%) sau cu efavirenz (89 pacienți, sau 57%). Un număr semnificativ de mic de pacienți din grupul tratat cu abacavir (9 pacienți, sau 6%) au întrerupt medicamentul în cadrul studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu cei din grupul tratat cu nevirapină (26 pacienți, sau 17%) sau efavirenz (27 pacienți, sau 17%) (vezi tabelul de mai jos).

Transmiterea perinatală

Au fost efectuate numeroase studii care au evaluat administrarea Viramune cu privire la transmiterea perinatală, în special HIVNET 012. Acest studiu a demonstrat o reducere semnificativă a transmiterii prin administrarea unei doze unice de nevirapină (13,1 % ($n = 310$) la grupul tratat cu Viramune, comparativ cu 25,1 % ($n = 308$) la grupul cărui i s-a administrat un regim ultra-scurt cu zidovudină ($p = 0.00063$)).

Administrarea de Viramune ca monoterapie a fost asociată cu dezvoltarea rezistenței la INNRT.

Administrarea unei doze unice de nevirapină mamei sau sugarii poate conduce la scăderea eficacității în cazul în care schema de tratament HIV care utilizează nevirapină este inițiată mai târziu în termen de 6 luni sau mai puțin la acești pacienți. Combinația altor antivirale cu o doză unică de nevirapină a atenuat apariția rezistenței la nevirapină. Atunci când sunt accesibile alte medicamente antiretrovirale, administrarea unei doze unice de Viramune ar trebui combinată cu medicamente antiretrovirale cu eficacitate suplimentară (așa cum se recomandă în ghidurile terapeutice recunoscute internațional).

Până în prezent, relevanța clinică a acestor date la populațiile din Europa nu a fost stabilită. În plus, în cazul în care se utilizează Viramune în doză unică pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV-1, riscul de hepatotoxicitate la mamă și copil nu poate fi exclus.

Copii și adolescenți

Rezultatele analizei studiului clinic de 48 săptămâni din Africa de Sud BI 1100.1368 confirmă că dozele de nevirapină de 4/7 mg/kg și 150 mg/m² administrate la grupurile de copii și adolescenți netratați anterior au fost bine tolerate și eficiente. În ambele grupuri de tratament, s-a observat o îmbunătățire marcată a procentului de celule CD4+ după 48 de săptămâni. De asemenea, ambele scheme terapeutice au fost eficiente în reducerea încărcăturii virale. În acest studiu de 48 săptămâni nu s-au observat date de siguranță neașteptate la niciunul dintre grupurile de tratament studiate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a demonstrat că Viramune comprimate și suspensie orală sunt comparabile ca biodisponibilitate și pot fi administrate una în locul celeilalte la doze până la 200 mg.

Absorbție: Nevirapina este rapid absorbită (> 90%) după administrare orală la voluntari sănătoși și la adulți infectați cu HIV-1. Biodisponibilitatea absolută la 12 adulți sănătoși după administrarea unei doze unice a fost de $93 \pm 9\%$ (DS medie) pentru un comprimat de 50 mg și de $91 \pm 8\%$ pentru soluția orală. Concentrațiile plasmatice maxime ale nevirapinei de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) s-au atins după 4 ore de la administrarea unei doze unice de 200 mg. După administrarea de doze multiple, concentrațiile maxime ale nevirapinei par să crească liniar la doze între 200 – 400 mg/zi. Datele raportate în literatură de la 20 pacienți infectați HIV arată la starea de echilibru C_{max} de $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) și C_{min} de $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) și ASC de $109,0 \text{ oră} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0- 143,5$) la pacienți care utilizează 200 mg nevirapină de 2 ori pe zi. Alte date publicate susțin aceste concluzii. Eficacitatea pe termen lung este mai probabilă la pacienți ale căror concentrații ale nevirapinei depășesc $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distributie: Nevirapina este lipofilă și este în principal neionizată la pH-ul fiziologic. După administrarea intravenoasă la adulți sănătoși, volumul aparent de distribuție (V_{dss}) al nevirapinei a fost de $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ sugerând că nevirapina este distribuită larg în organismul uman. Nevirapina traversează rapid placentă și este găsită în lapte. Nevirapina la concentrații plasmatice cuprinse între 1 – 10 $\mu\text{g/ml}$ se leagă în proporție de aproximativ 60% de proteinele plasmatice. Concentrația nevirapinei în lichidul cefalorahidian la om ($n = 6$) a fost de 45% ($\pm 5\%$) din concentrația plasmatice; acest procent este aproximativ egal cu fracțiunea nelegată de proteinele plasmatice.

Metabolizare și eliminare: Studiile *in vivo* efectuate la om și studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că nevirapina este metabolizată masiv pe calea citocromului P450, în câțiva metaboliți hidroxilați. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani sugerează că metabolizarea oxidativă a nevirapinei este mediată în principal de izoenzimele citocromului P450 din grupa CYP3A deși alte izoenzime pot avea un rol secundar. Într-un studiu de masă echilibru/excreție la 8 voluntari sănătoși, de sex masculin cărora li s-a administrat doza de nevirapină de 200 mg de 2 ori pe zi până la starea de echilibru, urmată de o doză unică de 50 mg de ¹⁴C – nevirapină, aproximativ $91,4 \pm 10,5\%$ din doza marcată radioactiv a fost recuperată, calea urinară ($81,3 \pm 11,1\%$) reprezentând principala cale de excreție comparativ cu materiile fecale ($10,1 \pm 1,5\%$). Mai mult de 80% din radioactivitatea din urină a fost determinată de glucuronoconjugării metaboliților hidroxilați. Astfel, calea de metabolizare prin intermediul citocromului P450, glucuronoconjugarea și excreția urinară a metaboliților glucuronoconjugăți, reprezintă principala cale de metabolizare și de eliminare a nevirapinei la om. Numai o mică fracțiune (< 5%) din radioactivitatea urinară (reprezentând < 3% din doza totală) a fost formată din substanța inițială; prin urmare, excreția renală joacă un rol minor în eliminarea substanței inițiale.

Nevirapina a dovedit acțiune inductoare a enzimelor hepatice ale citocromului P450. Farmacocinetica autoinducției se caracterizează printr-o creștere de aproximativ 1,5-2 ori a clearance-ului oral aparent al nevirapinei, dacă tratamentul continuă de la o singură doză pe zi la 200-400 mg/zi pentru 2-4 săptămâni. De asemenea, autoinducția poate determina o scădere corespunzătoare a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la aproximativ 45 ore (doză unică) la aproximativ 25-30 ore după administrarea repetată de doze de 200-400 mg/zi.

Insuficiență renală: Farmacocinetica nevirapinei administrată în doză unică s-a comparat la 23 pacienți cu disfuncție renală ușoară ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ ml/minut), moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut) sau severă ($\text{Clcr} < 30$ ml/minut), insuficiența renală sau boală renală în ultim stadiu (ESRD) necesitând dializă și 8 pacienți cu funcție renală normală ($\text{Clcr} > 80$ ml/minut). Insuficiența renală (ușoară, moderată sau severă) nu a determinat modificări semnificative ale farmacocineticii nevirapinei. Cu toate acestea, pacienții cu ESRD necesitând dializă au prezentat o reducere de 43,5% a ASC a nevirapinei după o perioadă de expunere de o săptămână. De asemenea, au fost determinate acumulări de hidroxi-metaboliți ai nevirapinei în plasmă. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea tratamentului cu nevirapină cu o doză de Viramune 200 mg în plus după fiecare dializă ar ajuta la compensarea efectelor dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Altfel, pacienții cu $\text{Clcr} \geq 20$ ml/minut nu necesită o ajustare a dozei de nevirapină.

Insuficiență hepatică: A fost efectuat un studiu la starea de echilibru pentru a măsura insuficiența hepatică, prin compararea a 46 pacienți cu fibroză hepatică ușoară (n=17: scor Ishak 1-2), moderată (n=20: scor Ishak 3-4) sau severă (n=9: scor Ishak 5-6, Child-Pugh A în 8 pct., nu se aplică pentru scorul Child-Pugh 1).

Pacienților din studiu li s-a administrat tratament antiretroviral conținând Viramune 200 mg de două ori pe zi, cu cel puțin 6 săptămâni înainte de testarea farmacocinetică, cu o durată medie a tratamentului de 3,4 ani. În acest studiu, nu au apărut modificări în ceea ce privește profilul farmacocinetic după doze repetate al nevirapinei și al celor cinci metaboliți oxidativi.

Cu toate acestea, aproximativ 15% dintre acești pacienți cu fibroză hepatică au concentrațiile minime ale nevirapinei peste 9000 ng/ml (de 2 ori mai mare decât media uzuală a concentrației minime). Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție, în vederea evidențierii toxicității induse de medicament.

Într-un studiu farmacocinetic cu o doză unică de 200 mg nevirapină, la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), o creștere semnificativă a ASC a nevirapinei a fost observată la un pacient Child-Pugh B cu ascită, ceea ce sugerează că pacienții cu agravare a funcției hepatice și ascită pot prezenta risc de acumulare a nevirapinei în circulația sistemică. Deoarece nevirapina își induce propriul metabolism la doze repetate, studiul cu doză unică poate să nu reflecteze impactul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii după doze repetate (vezi pct. 4.4).

Grupe de populații în funcție de sex și vârstnici

În studiul multinațional 2NN, grupul populațional farmacocinetic din substudiul de 1077 pacienți a fost format incluzând 391 femei. Pacienții femei au avut un clearance al nevirapinei mai mic cu 13,8% decât pacienții de sex masculin. Această diferență nu este considerantă relevantă din punct de vedere clinic. Deoarece nici greutatea corporală și nici indicele de masă corporală (IMC) nu au influențat clearance-ul nevirapinei, efectul asupra sexului nu poate fi explicat prin dimensiunea corporală. Farmacocinetica nevirapinei la adulții infectați cu HIV-1 nu pare să se modifice cu vârsta (interval 19-68 ani) sau rasa (de culoare, hispanici sau caucazieni). Nevirapina nu a fost evaluată în mod deosebit la pacienții peste 65 ani.

Copii și adolescenți

Datele privind parametrii farmacocinetici ai nevirapinei au provenit din două surse majore: un studiu clinic de 48 săptămâni la copii și adolescenți din Africa de Sud (BI 1100.1368), incluzând 123 pacienți HIV-1 pozitivi, netratați anterior, cu vârste cuprinse între 3 luni și 16 ani; și o analiză consolidată a protocoalelor din cinci grupuri de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) incluzând 495 pacienți cu vârste între 14 zile și 19 ani.

Datele de farmacocinetică de la 33 pacienți (vârsta medie între 0,77 – 13,7 ani) dintr-un grup intensiv de selecție demonstrează că clearance-ul nevirapinei crește o dată cu creșterea vârstei, în concordanță cu

creșterea suprafeței corporale. Administrarea dozei de 150 mg/m² de două ori pe zi (după perioada de inițiere de două săptămâni cu 150 mg/m² pe zi) produce o medie geometrică sau media concentrațiilor minime de nevirapină între 4 – 6 μg/ml (ca rezultat al datelor de la pacienții adulți). În plus, concentrațiile minime ale nevirapinei determinate prin cele două metode au fost comparabile.

Analiza consolidată a protocoalelor 245, 356, 366, 377 și 403 ale grupurilor de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) permit evaluarea copiilor cu vârstă mai mică de 3 luni (n=17) înrolați în aceste studii GSCSCA. Concentrațiile plasmatiche ale nevirapinei s-au încadrat în intervalul valorilor observate la adulți și la restul populației formate din copii și adolescenți, dar variabilitatea interindividuală a fost mai mare, în special la grupul de vârstă de două luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, altele decât cele observate în cadrul studiilor clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. În studiile de carcinogenitate, nevirapina a indus tumori hepatice la șobolan și șoarece. Aceste constatări sunt cel mai probabil legate de faptul că nevirapina este un puternic inductor al enzimelor hepatice și nu datorită unui mod de acțiune genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Lactoză (sub formă de monohidrat)
Povidonă K25
Amidon glicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj pentru inițierea tratamentului

Blistere din policlorura de vinil (PVC)/folie de aluminiu (blister a 7 comprimate)
Cutii cu 2 blistere (14 comprimate).

Ambalaje pentru continuarea tratamentului

Blistere din policlorura de vinil (PVC)/folie de aluminiu (blister a 10 comprimate)
Cutii cu 6 sau 12 blistere (60 sau 120 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 februarie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține nevirapină 10 mg (sub formă de nevirapină hemihidrat).
Fiecare flacon conține nevirapină 2,4 g (sub formă de nevirapină hemihidrat) în 240 ml de Viramune suspensie orală.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală conține zaharoză 150 mg, sorbitol 162 mg, para-hidroxibenzoat de metil 1,8 mg și para-hidroxibenzoat de propil 0,24 mg
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie omogenă, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Viramune este indicat în terapia asociată cu alte antivirale pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți sau copii de orice vârstă infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2).

Cea mai mare parte din experiența cu Viramune este în asociere cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT). Alegerea tratamentului ulterior celui cu Viramune trebuie să se bazeze pe experiența clinică și pe testele la rezistență (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Viramune trebuie administrat de către medicii care au experiență în tratamentul infecției HIV.

Doze

Pacienți cu vârsta de 16 ani și peste

Doza recomandată de Viramune este de 20 ml (200 mg) suspensie orală, o dată pe zi, în primele 14 zile (această perioadă de inițiere trebuie utilizată deoarece s-a observat că scade frecvența apariției erupțiilor cutanate), urmată apoi de 20 ml (200 mg) suspensie orală, de două ori pe zi, în combinație cu cel puțin încă doi agenți antiretrovirali.

Viramune este disponibil, de asemenea, sub formă de comprimate a 200 mg, pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, sau pentru copiii mai mari, în special adolescenți, cu greutatea de 50 kg sau peste sau cu suprafața corporală mai mare de 1,25 m².

Dacă se constată că a fost omisă o doză într-un interval de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai repede posibil. Dacă este omisă o doză și au trecut mai mult de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia numai doza următoare la ora obișnuită.

Considerații privind abordarea terapeutică

Pacienții care au prezentat erupție cutanată tranzitorie în decursul celor 14 zile de inițiere cu 200 mg pe zi, (4 mg/kg și zi sau 150 mg/m² pe zi pentru copii și adolescenți), nu trebuie să crească doza de Viramune până la dispariția acesteia. Erupția cutanată izolată trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.4). Schema de tratament de 200 mg o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Pacienții care au întrerupt administrarea dozelor de nevirapină pentru o perioadă mai mare de 7 zile, trebuie să reînceapă tratamentul după schema terapeutică recomandată, utilizând perioada de inițiere de două săptămâni.

Există efecte toxice care impun întreruperea tratamentului cu Viramune, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nu s-au efectuat investigații specifice cu nevirapină la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 200 mg nevirapină, după fiecare ședință de dializă. Pacienții cu CL cr \geq 20 mg/min nu necesită o ajustare/modificare a dozei, vezi pct. 5.2.

Insuficiență hepatică

Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 400 mg pentru niciun pacient. Viramune poate fi dozat la copii și adolescenți prin raportare, fie la aria suprafeței corporale (BSA), fie la greutatea corporală, după cum urmează: doza orală recomandată pentru copii și adolescenți de toate vârstele, în funcție de BSA calculată cu formula lui Mosteller, este de 150 mg/m², o dată pe zi, timp de două săptămâni, urmată după aceea de 150 mg/m², de două ori pe zi.

Calcularea volumului de Viramune suspensie orală (50 mg/5 ml) la copii și adolescenți, pe baza ariei suprafeței corporale, pornind de la 150 mg/m²:

Intervalul BSA (m ²)	Volum (ml)
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

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

Doza orală recomandată pentru copiii cu vârsta până la 8 ani, în funcție de greutate, este de 4 mg/kg, o dată pe zi, timp de două săptămâni, urmată după aceea de 7 mg/kg de două ori pe zi. Doza orală recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste este de 4 mg/kg o dată pe zi, timp de două săptămâni, urmată după aceea de 4 mg/kg, de două ori pe zi.

Calcularea volumului de Viramune suspensie orală (50 mg/5 ml), la copii și adolescenți, după perioada de inițiere de două săptămâni:

Interval de greutate corporală (kg) la copii cu vârsta < 8 ani, în funcție de greutate corporală, tratați cu doze de 7 mg/kg.	Interval de greutate corporală (kg) la copii și adolescenți cu vârsta ≥ 8 ani, în funcție de greutatea corporală, tratați cu doze de 4 mg/kg.	Volum (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

La toți pacienții cu vârsta mai mică de 16 ani cărora li se administrează Viramune suspensie orală, trebuie verificată frecvent greutatea corporală sau BSA pentru a evalua dacă este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Este important să fie administrată întreaga doză măsurată de Viramune suspensie orală. Acest lucru este asigurat prin utilizarea unei seringi dozatoare. Dacă este utilizat un alt dispozitiv de dozare (de exemplu capac dozator sau linguriță dozatoare pentru cantități mai mari), acesta trebuie clătit temeinic cu apă, iar soluția rezultată trebuie administrată de asemenea pacientului. Viramune poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Readministrare la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă ca urmare a unei erupții cutanate tranzitorii severe, a unei erupții cutanate tranzitorii însoțite de simptome sistemice, reacții de hipersensibilitate sau hepatită clinic manifestă secundare nevirapinei.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) sau la cei care au prezentat valori crescute ale ASAT sau ALAT de > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT inițiale sunt stabilizate < 5 LSVN.

Readministrare la pacienții care au avut anterior ASAT sau ALAT > 5 LSVN (limita superioară a normalului) în timpul tratamentului cu nevirapină și au prezentat reapariția modificărilor funcției hepatice după readministrarea nevirapinei (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu medicamente din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale nevirapinei (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Viramune trebuie utilizat numai în asociere cu cel puțin alți 2 agenți antiretrovirali (vezi pct. 5.1)

Viramune nu trebuie utilizat ca unic antiretroviral activ, deoarece monoterapia cu oricare antiretroviral a dus la rezistență virală.

Primele 18 săptămâni de tratament cu nevirapină constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă a pacienților pentru a evidenția apariția potențială a reacțiilor cutanate severe sau care pun viața în pericol (incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)) și hepatită severă/insuficiență hepatică severă. Riscul cel mai mare de apariție a reacțiilor adverse hepatice și a reacțiilor adverse cutanate apare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul de apariție a unor reacții adverse hepatice continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului. La pacienții de sex feminin și pacienții cu un număr mărit de limfocite CD4 (> 250/mm³ la femeile adulte și > 400/mm³ la bărbații adulți) inițierea terapiei cu nevirapină se asociază cu risc crescut de apariție a evenimentelor adverse hepatice. Dacă pacienții au concentrații detectabile în plasmă de ARN HIV-1, adică o concentrație ≥ 50 copii/ml la inițierea tratamentului cu nevirapină. Deoarece apariția cazurilor de hepatotoxicitate gravă și care pun viața în pericol, au fost observate în studiile controlate și necontrolate, predominant la pacienții cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, tratamentul cu nevirapină nu trebuie inițiat la femeile adulte cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ sau pacienților bărbați adulți cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 400 celule/mm³, care au concentrații plasmatice detectabile de ARN HIV-1 până când nu se stabilește dacă beneficiile depășesc riscul administrării de nevirapină.

În unele cazuri leziunile hepatice au avansat chiar dacă tratamentul a fost întrerupt. Pacienții care prezintă semne sau simptome de hepatită, reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate trebuie să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală. După reacții hepatice, cutanate și de hipersensibilitate severe, tratamentul cu nevirapină nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Doza trebuie respectată cu strictețe, în special în timpul perioadei de 14 zile de inițiere a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate

La pacienții tratați cu nevirapină au apărut în special, în primele 6 săptămâni de tratament, reacții adverse cutanate severe și care au pus în pericol viața pacientului, incluzând cazuri letale. Acestea au inclus cazuri de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupții cutanate, modificări sistemice și afectări viscerale. Pacienții trebuie monitorizați intensiv în timpul primelor 18 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape dacă apare erupție cutanată izolată. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a manifestat erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice (cum sunt febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgie sau artralgie sau stare generală alterată), incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a prezentat reacții de hipersensibilitate (caracterizate prin erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, plus afectări viscerale, cum sunt hepatita, eozinofilia, granulocitopenia și disfuncții renale), vezi pct. 4.4.

Administrarea nevirapinei în doze mai mari decât cele recomandate poate să crească frecvența și gravitatea reacțiilor cutanate, cum este sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Utilizarea concomitentă de prednison (40 mg/zi în timpul primelor 14 zile de administrare a Viramune) a arătat ca nu scade incidența erupțiilor cutanate tranzitorii asociate cu nevirapină și pot fi asociate cu o creștere a incidenței și severității acestora în timpul primelor 6 săptămâni de tratament cu nevirapină.

Au fost identificați unii factori de risc pentru dezvoltarea reacțiilor adverse cutanate grave, aceștia incluzând incapacitatea de a urma doza inițială de 200 mg pe zi (4 mg/kg sau 150 mg/m² la copii și adolescenți) în timpul perioadei de inițiere a tratamentului și o perioadă lungă de timp între simptomele inițiale și consultul medical. Femeile par a prezenta un risc mai mare de dezvoltare a erupțiilor cutanate decât bărbații, indiferent dacă tratamentul include sau nu nevirapină.

Pacienții trebuie instruiți că cea mai importantă reacție toxică pentru nevirapină este erupția cutanată. Ei trebuie sfătuiți să anunțe imediat medicul lor despre orice erupție cutanată și să evite întârzierea consultului medical după apariția simptomelor inițiale. Majoritatea formelor de erupție cutanată asociate cu nevirapină apar în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului. Prin urmare, pacienții trebuie supravegheați atent pentru apariția erupțiilor cutanate în această perioadă. Pacienții trebuie instruiți că dacă apare orice formă de erupție cutanată în primele 2 săptămâni ale perioadei de inițiere nu trebuie să crească doza până la dispariția manifestărilor cutanate. Schema de tratament de 200 mg o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Orice pacient care prezintă forme severe de erupții cutanate sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice precum febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgii sau artralgii sau stare de disconfort general, trebuie să întrerupă medicamentul și să solicite imediat o evaluare medicală. La acești pacienți nevirapina nu trebuie readministrată.

Dacă pacienții prezintă erupții cutanate care se presupune că ar fi asociate administrării de nevirapină, trebuie efectuate testele hepatice. Pacienții cu creșteri moderate până la severe (ASAT sau ALAT > 5 LSVN) trebuie să întrerupă definitiv nevirapina.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, caracterizată prin erupție cutanată cu simptome sistemice cum sunt febră, artralgii, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, ca hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală, nevirapina trebuie întreruptă permanent și nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse hepatice

La pacienții tratați cu nevirapină a apărut hepatotoxicitate severă cu potențial letal, incluzând cazuri de hepatită fulminantă letală. Primele 18 săptămâni de tratament reprezintă o perioadă critică care necesită monitorizare atentă. Riscul apariției reacțiilor adverse hepatice este mai mare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Creșterea nivelelor ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN și/sau infecție concomitentă cu virus hepatitic B și/sau C la începutul terapiei antiretrovirale, incluzând schemele terapeutice care conțin nevirapină sunt asociate cu un risc mai mare de reacții adverse hepatice.

Sexul feminin și numărul mai mare de limfocite CD4, la inițierea tratamentului cu nevirapină la pacienți netratați anterior sunt asociate cu creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse hepatice. Femeile prezintă un risc de 3 ori mai mare decât bărbații pentru evenimente hepatice simptomatice, deseori asociate cu erupție cutanată tranzitorie (5,8% comparativ cu 2,2%), iar pacienții ne tratați anterior, indiferent de sex, care au concentrații detectabile de ARN HIV-1 în plasmă, cu un număr crescut de limfocite CD4 la începerea administrării de nevirapină, prezintă un risc mai mare de evenimente hepatice simptomatice asociate tratamentului cu nevirapină. Într-o analiză retrospectivă, predominant la pacienții cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, femeile cu un număr de limfocite CD4 > 250 celule/mm³ au prezentat un risc de 12 ori mai mare de apariție de reacții adverse hepatice simptomatice, comparativ cu femeile cu un număr de limfocite CD4 < 250 celule/mm³ (11,0% comparativ cu 0,9%). S-a observat un risc crescut la bărbații cu concentrații plasmatică detectabile de HIV-1 și cu un număr de limfocite CD4 > 400 celule/mm³ (6,3% comparativ cu 1,2% la pacienții bărbați cu un număr de limfocite CD4 < 400 celule/mm³). Acest risc crescut de toxicitate bazat pe valoarea limită a numărului de limfocite CD4 nu a fost detectat la pacienții cu încărcătură virală plasmatică nedetectabilă (adică < 50 copii/ml).

Pacienții trebuie informați că reacțiile hepatice sunt o formă majoră de toxicitate a nevirapină necesitând o monitorizare atentă în timpul primelor 18 săptămâni. Ei trebuie informați că apariția de simptome sugestive de hepatită trebuie să-i determine să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală, care să includă și testarea funcțiilor hepatice.

Monitorizare hepatică

Înainte de a începe tratamentul cu nevirapină și pe parcursul lui, la intervale regulate, trebuie efectuate determinări/teste biochimice de laborator, care includ teste ale funcției hepatice.

S-au raportat teste ale funcției hepatice anormale după administrarea de nevirapină, unele chiar în primele câteva săptămâni ale tratamentului.

Creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice sunt frecvent descrise și nu sunt neapărat o contraindicație pentru utilizarea nevirapinei. Creșteri asimptomatice ale GGT nu sunt contraindicații pentru a continua tratamentul.

Monitorizarea testelor hepatice trebuie făcută la fiecare 2 săptămâni, în primele 2 luni de tratament, în luna 3 și apoi periodic. Monitorizarea testelor hepatice trebuie efectuată dacă pacientul prezintă semne sau simptome sugestive de hepatită și/sau de hipersensibilitate.

Dacă ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN înainte sau în timpul tratamentului, testele hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, în timpul consulturilor medicale periodice. Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu valori ASAT/ALAT > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT se stabilizează < 5 LSVN (vezi pct. 4.3).

Medicii și pacienții trebuie să fie atenți la semnele prodromale sau la cele care indică hepatită, cum sunt anorexie, greață, icter, bilirubinemie, scaune acolice, hepatomegalie sau sensibilitate hepatică. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă acestea apar.

Dacă ASAT sau ALAT cresc > 5 LSVN în timpul tratamentului, nevirapina trebuie imediat întreruptă. Dacă ASAT sau ALAT revin la valorile inițiale și pacientul nu manifestă semne sau simptome de hepatită, erupție cutanată, simptome constituționale sau alte indicii sugestive ale unei disfuncții organice, este posibil să se reînceapă tratamentul cu nevirapină, de la caz la caz, începând cu doza de început de 200 mg/zi timp de 14 zile, urmată de doza de 400 mg/zi. În aceste cazuri este necesară o monitorizare hepatică mai frecventă. Dacă valorile anormale ale funcției hepatice revin, atunci nevirapina trebuie întreruptă definitiv.

Dacă apare hepatită manifestă clinic, caracterizată prin anorexie, greață, vărsături, icter, ȘI rezultate modificate ale testelor de laborator (cum sunt valori anormale ale testelor funcției hepatice moderate sau severe (excluzând GGT)), nevirapina trebuie întreruptă permanent. Viramune nu trebuie readministrat la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă pentru hepatită manifestă clinic datorată nevirapinei.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Viramune nu au fost stabilite la pacienți cu tulburări hepatice semnificative preexistente. Viramune este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Rezultatele de farmacocinetică sugerează că trebuie manifestată precauție când nevirapina este administrată la pacienți cu disfuncție hepatică moderată (Child-Pugh B). Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapia asociată antiretrovirală au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antivirale concomitente pentru hepatită B sau C vă rugăm să citiți informațiile relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente incluzând hepatită cronică activă prezintă cu frecvență mai mare tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei retrovirale asociate și trebuie monitorizați conform practicilor standard. Dacă există indicii de agravare a bolii hepatice preexistente, la acești pacienți trebuie luate în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Alte atenționări

Profilaxia postexpunere: La indivizi neinfecțati cu HIV, cărora li s-au administrat doze multiple de Viramune în cadrul profilaxiei postexpunere (PPE), aceasta indicație nefiind autorizată, s-a raportat hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică care necesită transplant. Utilizarea Viramune nu a fost evaluată într-un studiu specific privind PPE, în special în ceea ce privește durata tratamentului și de aceea în mod special este nerecomandată.

Terapia combinată incluzând nevirapină nu este un tratament curativ pentru pacienții infectați HIV-1; pacienții pot continua să prezinte afecțiuni asociate cu infecția HIV-1 avansată, inclusiv infecții oportuniste.

Metode hormonale de contracepție altele decât acetatul de medroxiprogesteron depo (AMPD) nu trebuie utilizate ca metode contraceptive unice de către femeile care utilizează Viramune, deoarece nevirapina poate să scadă concentrația plasmatică a acestor medicamente. Din acest motiv și pentru a reduce riscul de transmisie a infecției HIV, se recomandă utilizarea contracepției de barieră (de exemplu prezervative). În plus, dacă se utilizează tratamente hormonale postmenopauză în timpul administrării nevirapină, trebuie monitorizat efectul terapeutic al acestora.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studii clinice, Viramune a fost asociat cu o creștere a HDL-colesterolului și o îmbunătățire generală a raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol. Cu toate acestea, nu se cunoaște impactul din punct de vedere clinic al acestor observații. În plus, nu s-a demonstrat că Viramune poate produce modificări ale glicemiei.

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă dureri și artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul Reactivării Imune: La pacienții infectați cu HIV care au imunodeficiență avansată în momentul inițierii terapiei asociate pentru tratamentul antiviral (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la patogeni asimptomatici sau oportunisti reziduali și să producă pacienților stări grave din punct de vedere clinic, sau agravarea simptomelor. Astfel de reacții au fost observate, în mod specific, pe parcursul primelor săptămâni sau luni de inițiere a TARC. Exemple relevante sunt reținita cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene focalizate și/sau generalizate, și pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și atunci când este necesar se instituie tratamentul adecvat. De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Datele farmacocinetice disponibile sugerează ca administrarea concomitentă de rifampicină și nevirapină nu este recomandată. În plus, nu este recomandată combinarea următoarelor medicamente cu Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (în combinație cu cobicistat), atazanavir (în combinație cu ritonavir), fosamprenavir (dacă nu este administrat concomitent cu doze mici de ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.

Hipersensibilitate

Zaharoză: Viramune suspensie orală conține zaharoză 150 mg pe ml. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență la sucroză-isomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol: Viramune suspensie orală conține sorbitol 162 mg pe ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze/să li se administreze acest medicament.

Para-hidroxibenzoat de metil și para-hidroxibenzoat de propil: Viramune suspensie orală conține para-hidroxibenzoat de metil și para-hidroxibenzoat de propil, care pot să producă reacții alergice (posibil întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nevirapina este un inductor al CYP3A și potențial al CYP2B6, fenomenul de inducție metabolică este maxim în 2 – 4 săptămâni de la inițierea terapiei.

Concentrația plasmatică a medicamentelor care utilizează această cale metabolică a scăzut atunci când au fost administrate concomitent cu nevirapină. Se recomandă monitorizarea atentă a eficacității terapeutice a medicamentelor metabolizate de P450 atunci când sunt administrate în asociere cu nevirapină.

Absorbția nevirapinei nu este afectată de alimente, antiacide sau medicamente care conțin un agent de tamponare alcalin.

Datele de interacțiune reprezintă corespondentul valorilor mediilor geometrice cu un interval de încredere de 90% (Î 90%), când aceste date sunt disponibile. ND = nedetectabil, ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = fără efect.

Clase de medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
INRT		
Didanozină 100-150 mg de două ori pe zi	ASC a didanozinei ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} a didanozinei ND C _{max} a didanozinei ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Emtricitabină	Emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor umane CYP 450.	Viramune și emtricitabina pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Abacavir	În microzomi hepatici umani, abacavirul nu inhibă izoenzimele cytocromului P450.	Viramune și abacavir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi	Nu există modificări ale clearance-ului aparent și volumului de distribuție al lamivudinei, sugerând lipsa efectului de inducție al nevirapinei asupra clearance-ului lamivudinei.	Lamivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Stavudină: 30/40 mg de două ori pe zi	ASC a stavudinei ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} a stavudinei ND C _{max} a stavudinei ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapină: concentrațiile par a fi nemodificate în comparație cu datele din antecedente.	Stavudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi	Concentrațiile plasmatice ale tenofovir rămân nemodificate atunci când sunt administrate concomitent cu nevirapină. Concentrațiile plasmatice de nevirapină nu au fost modificate în	Tenofovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	cazul administrării concomitente cu tenofovir.	
Zidovudină 100-200 mg de trei ori pe zi	ASC a zidovudinei ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} a zidovudinei ND C _{max} a zidovudinei ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapină: Zidovudina nu are efect asupra proprietăților farmacocinetice ale nevirapinei.	Zidovudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.
INNRT		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	ASC a efavirenz-ului ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} de efavirenz ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} de efavirenz ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și Viramune (vezi pct. 4.4) datorită toxicității crescute și deoarece această asociere nu îmbunătățește eficacitatea fiecărui INNRT în parte (pentru rezultatele studiului 2NN, vezi pct. 5.1).
Etravirină	Utilizarea concomitentă de etravirină împreună cu nevirapină poate produce o micșorare semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de etravirină și pierderea efectelor terapeutice ale etravirinei.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Nu au fost studiate interacțiunile.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT (vezi pct. 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi 400/100 mg o dată pe zi	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} de atazanavir/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> ASC a atazanavir-ului ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} de atazanavir/r ↔ 1,02 (0,85-1,24)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir și Viramune (vezi pct. 4.4).

	(comparat cu 300/100 mg fără nevirapină) ASC a nevirapinei ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	ASC a darunavir-ului ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} de darunavir ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} de darunavir ↑ 1,40 (1,14-1,73) ASC a nevirapinei ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} de amprenavir ↓ 0,65 (0,49-0,89) C _{max} de amprenavir ↓ 0,75 (0,63-1,37) ASC a nevirapinei ↑ 1,29 (1,19-1,40) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,34 (1,21-1,49) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de fosamprenavir și Viramune dacă fosamprenavir nu este administrat concomitent cu ritonavir (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↔ 0,89 (0,77-1,03) C _{min} de amprenavir ↓ 0,81 (0,69-0,96) C _{max} de amprenavir ↔ 0,97 (0,85-1,10) ASC a nevirapinei ↑ 1,14 (1,05-1,24) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,22 (1,10-1,35) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg de două ori pe zi	<u>Pacienți adulți:</u> ASC a lopinavir-ului ↓ 0,73 (0,53-0,98) C _{min} de lopinavir ↓ 0,54 (0,28-0,74) C _{max} de lopinavir ↓ 0,81 (0,62-0,95)	În cazul asocierii cu Viramune, se recomandă creșterea dozei de lopinavir/ritonavir la 533/133 mg (4 capsule) sau 500/125 mg (5 comprimate având fiecare o concentrație de 100/25 mg) de două ori pe zi, administrată împreună cu alimente. Nu este necesară ajustarea dozei de Viramune în cazul administrării concomitente cu lopinavir.
Ritonavir 600 mg de două ori pe zi	ASC a ritonavir-ului ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} de ritonavir ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} de ritonavir ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapină: Administrarea concomitentă de ritonavir nu determină modificări relevante din punct de vedere clinic ale	Ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	concentrațiilor plasmatice de nevirapină.	
Saquinavir/ritonavir	Datele limitate disponibile cu privire la administrarea concomitentă de saquinavir capsule gelatinoase moi și ritonavir, nu sugerează nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între saquinavir administrat concomitent cu ritonavir și nevirapină.	Saquinavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg de două ori pe zi	Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentelor. Datele limitate, disponibile dintr-un studiu de fază IIa cu pacienți infectați cu HIV, au evidențiat o scădere ne semnificativă din punct de vedere clinic de 20% a C_{min} a TPV.	Tipranavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Inhibitori primari		
Enfuvirtidă	Datorită căii de metabolizare, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între enfuvirtidă și nevirapină.	Enfuvirtida și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Maraviroc 300 mg o dată pe zi	ASC a maraviroc-ului ↔ 1,01 (0,6-1,55) C_{min} de maraviroc ND C_{max} de maraviroc ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparativ cu valorile anterioare Concentrațiile de nevirapină nu sunt măsurate, nu sunt de așteptat efecte.	Maraviroc și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Inhibitori ai integrezei		
Elvitegravir/cobicistat	Interacțiunea nu a fost studiată. Cobicistat, un inhibitor al citocromului P450 3A inhibă semnificativ enzimele hepatice, precum și alte căi metabolice. Prin urmare, administrarea concomitentă ar duce probabil la niveluri plasmatice modificate de cobicistat și Viramune.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune cu elvitegravir în combinație cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile date clinice. Datorită căii de metabolizare a raltegravirului sunt de așteptat interacțiuni.	Raltegravir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Antibiotice		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	ASC a claritromicinei ↓ 0,69 (0,62-0,76) C_{min} a claritromicinei ↓ 0,44 (0,30-0,64)	Expunerea la claritromicină a fost scăzută semnificativ, iar expunerea metabolitului 14-OH a crescut. Deoarece activitatea metabolitului

	<p>C_{max} a claritromicinei ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>ASC a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>C_{min} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 0 (0,68-1,49)</p> <p>C_{max} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>ASC a nevirapinei ↑ 1,26</p> <p>C_{min} a nevirapinei ↑ 1,28</p> <p>C_{max} a nevirapinei ↑ 1,24 comparativ cu valorile anterioare.</p>	<p>activ al claritromicinei împotriva complexului intracelular al <i>mycobacterium avium</i> a scăzut, toate activitățile împotriva acestui microorganism patogen pot fi modificate. Trebuie luată în considerare o terapie alternativă la claritromicină, cum ar fi azitromicină. Se recomandă monitorizarea atentă a modificărilor hepatice.</p>
Rifabutină 150 sau 300 mg o dată pe zi	<p>ASC a rifabutinei ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>C_{min} a rifabutinei ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>C_{max} a rifabutinei ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>ASC a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>C_{min} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>C_{max} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>A fost raportată o creștere ne semnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului aparent al nevirapinei (cu 9%) comparativ cu date farmacocinetice anterioare.</p>	<p>Nu se observă niciun efect semnificativ asupra principalilor parametri farmacocinetici ai rifabutinei și Viramune. Rifabutină și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Cu toate acestea datorită variabilității mari între pacienți, unii pacienți pot prezenta creșteri ale concentrațiilor în cazul expunerii la rifabutină și pot prezenta un risc crescut de intoxicație la rifabutină. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție.</p>
Rifampicină 600 mg o dată pe zi	<p>ASC a rifampicinei ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>C_{min} a rifampicinei ND</p> <p>C_{max} a rifampicinei ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>ASC a nevirapinei ↓ 0,42</p> <p>C_{min} a nevirapinei ↓ 0,32</p> <p>C_{max} a nevirapinei ↓ 0,50 comparativ cu datele anterioare.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a rifampicinei și Viramune (vezi pct. 4.4). Medicii care trebuie să trateze pacienți infectați concomitent și cu tuberculoză, și a căror schemă de tratament conține Viramune, pot lua în considerare înlocuirea acestuia cu rifabutină.</p>
Antifungice		
Fluconazol 200 mg o dată pe zi	<p>ASC a fluconazolului ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>C_{min} de fluconazol ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>C_{max} de fluconazol ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Expunerea la nevirapină: ↑100% în comparație cu datele anterioare în care a fost administrată doar nevirapina.</p>	<p>Din cauza riscului crescut de expunere la Viramune, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență, iar pacienții trebuie monitorizați atent.</p>

Itraconazol 200 mg o dată pe zi	ASC a itraconazol-ului ↓ 0,39 C _{min} de itraconazol ↓ 0,13 C _{max} de itraconazol ↓ 0,62 Nu a apărut o diferență semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai nevirapinei.	Atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent, trebuie luată în considerare creșterea dozei de itraconazol.
Ketoconazol 400 mg o dată pe zi	ASC a ketoconazol-ului ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} de ketoconazol ND C _{max} de ketoconazol ↓ 0,56 (0,42-0,73) Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei: ↑ 1,15-1,28 comparativ cu datele anterioare.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de ketoconazol și Viramune (vezi pct. 4.4).
ANTIVIRALE PENTRU HEPATITA CRONICĂ B SAU C		
Adefovir	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Adefovir nu influențează niciunul dintre izomerii CYP comuni cunoscuți ca fiind implicați în metabolismul medicamentos uman și care sunt excretați pe cale renală. Nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă clinic.	Adefovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Entecavir	Entecavir nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a entecavir, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Entecavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Interferoni (pegilat interferon alfa 2a și alfa 2b)	Interferonii nu prezintă efecte cunoscute asupra CYP 3A4 sau 2B6. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Interferonii și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Ribavirin	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Ribavirin nu inhibă enzimele citocromului P450, și studiile de toxicitate nu au dovedit faptul că ribavirin induce enzimele hepatice. Nu se așteaptă nicio interacțiune	Ribavirin și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	medicament-medicament relevantă clinic.	
Telbivudină	Telbivudina nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a telbivudinei, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Telbivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTIACIDE		
Cimetidină	Cimetidină: nu se observă niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai cimetidinei C_{min} a nevirapinei ↑ 1,07	Cimetidina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTITROMBOTICE		
Warfarină	Interacțiunea între nevirapină și medicamentul antitrombotic warfarină este complexă, cu potențial de creștere și scădere a timpului de coagulare atunci când sunt administrate concomitent.	Este necesară monitorizarea atentă a activității anticoagulante.
CONTRACEPTIVE		
Acetat de medroxiprogesteron depot (DMPA/AMPD) 150 mg la fiecare 3 luni	ASC a AMPD ↔ C_{max} a AMPD ↔ C_{min} a AMPD ↔ Nevirapină ASC ↑ 1,20 Nevirapină C_{max} ↑ 1,20	Administrarea concomitentă de Viramune nu influențează efectul de inhibare a ovulației al AMPD. AMPD și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Etinilestradiol (EE) 0,035 mg	ASC a EE ↓ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} de EE ND C_{max} de EE ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Contraceptivele orale hormonale nu trebuie utilizate ca unică metodă contraceptivă de către femeile care utilizează Viramune (vezi pct. 4.4). Dozele corespunzătoare de contraceptive hormonale (orale, sau alte forme de administrare) altele decât AMPD în asociere cu Viramune, nu au fost stabilite din punct de vedere al siguranței și eficacității.
Noretindronă (NET) 1,0 mg (o dată pe zi)	ASC a NET ↓ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} a NET ND C_{max} a NET ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGEZICE/OPIOIDE		
Doza individuală de metadonă	ASC a metadonei ↓ 0,40 (0,31-0,51) C_{min} a metadonei ND C_{max} a metadonei ↓ 0,58 (0,50- 0,67)	Pacienții tratați cu metadonă, care încep tratamentul cu Viramune, trebuie monitorizați pentru evidențierea sevrajului, iar doza de metadonă trebuie ajustată corespunzător.
MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		

Sunătoare	Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot scădea dacă se administrează concomitent medicamente pe bază de plante medicinale conținând sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>). Aceasta se datorează inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului și/sau a proteinelor de transport de către sunătoare.	Medicamentele pe bază de plante medicinale conținând sunătoare nu trebuie administrate concomitent cu Viramune (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, trebuie verificate concentrațiile plasmatice ale nevirapinei și încărcătura virală posibilă și trebuie întreruptă administrarea de sunătoare. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Viramune. Efectul de inducție enzimatică poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
-----------	--	---

Alte informații:

Metaboliții nevirapinei: Studiile utilizând microzomi din celule hepatice umane au indicat că formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei nu a fost afectată de prezența dapsonei, rifabutinei, rifampicinei sau trimetoprim/ sulfametoxazolului. Ketoconazolul și eritromicina inhibă semnificativ formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive orale drept metodă unică/exclusivă de contracepție, deoarece nevirapina poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele disponibile în prezent cu privire la femeile gravide nu indică apariția malformațiilor sau a toxicității fetoneonatale. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la femeile gestante de șobolan și iepure nu s-au observat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). La gravide nu există studii adecvate și bine controlate. Se vor lua măsuri de precauție dacă se va prescrie nevirapină la gravide (vezi pct. 4.4). Deoarece hepatotoxicitatea apare mai frecvent la femeile care au numărul de celule CD4 mai mare de 250 celule/mm³, cu concentrații plasmatice detectabile de ARN HIV-1 (50 sau mai multe copii/ml), acest lucru trebuie avut în vedere în momentul în care se ia o decizie terapeutică (vezi pct. 4.4). Nu există suficiente dovezi care să ateste că absența riscului crescut de hepatotoxicitate, observat la femeile care au mai fost tratate inițial cu nevirapină și care prezintă încărcătură virală plasmatică nedetectată (mai puțin de 50 copii /ml ale HIV-1) și numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ se aplică și la femeile gravide. Toate studiile randomizate asupra acestei probleme au exclus femeile gravide, acestea fiind slab reprezentate atât în studiile de cohortă cât și în metaanalize.

Alăptarea

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere s-a observat afectarea fertilității la șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile studii specifice privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați asupra faptului că pot prezenta reacții adverse, cum sunt fatigabilitate în timpul tratamentului cu Viramune. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje. Dacă pacienții manifestă fatigabilitate, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Reacțiile adverse asociate cu Viramune cel mai frecvent raportate în timpul tuturor studiilor clinice au fost erupții cutanate tranzitorii, reacții alergice, hepatită, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, febră, cefalee și mialgie.

Experiența după punerea pe piață a medicamentului a arătat că cele mai grave reacții adverse sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, hepatite grave/insuficiență hepatică gravă și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice caracterizate prin erupție cutanată cu simptome constituționale cum sunt febră, artralgi, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct 4.4).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse care pot fi datorate administrării de Viramune. Frecvența estimată are la bază cumularea datelor din studiile clinice pentru reacțiile adverse considerate a avea legătură cu tratamentul cu Viramune.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	granulocitopenie
Mai puțin frecvente	anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice angioedem, urticarie)
Mai puțin frecvente	reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, reacție anafilactică
Rare	erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente	cefalee
-----------	---------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	greață, vărsături, durere abdominală, diaree
-----------	--

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	hepatită (inclusiv hepatotoxicitate severă și care pune viața în pericol) (1,9%)
Mai puțin frecvente	icter
Rare	hepatită fulminantă (care poate fi letală)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente erupții cutanate tranzitorii (12,5%)
Mai puțin frecvente sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (care poate fi letală) (0,2%), angioedem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente artralgie, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente pirexie, fatigabilitate

Investigații diagnostice

Frecvente valori anormale ale testelor funcționale hepatice (valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, transaminaze crescute, valori serice crescute ale aspartataminotransferazei, valori serice crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, hipertransaminemie).
Mai puțin frecvente valori scăzute ale fosforului din sânge; valori crescute ale tensiunii arteriale

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiul 1100.1090, din care s-au primit majoritatea evenimentelor adverse (n=28) raportate, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor adverse de granulocitopenie (3,3%), comparativ cu cei tratați cu nevirapină (2,5%).

Reacțiile anafilactice au fost observate în cursul supravegherii după punerea pe piață dar nu au fost observate în cadrul studiilor clinice controlate, randomizate. Categoria de frecvență a fost estimată prin calculul statistic pe baza numărului total de pacienți expuși la nevirapină în studiile clinice controlate randomizate (n=2718).

Scăderea valorilor fosforului din sânge și creșterea tensiunii arteriale au fost observate în studii clinice în care au fost administrate concomitent tenofovir/emtricitabine.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

De asemenea, au fost raportate următoarele reacții adverse când nevirapina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale: pancreatită, neuropatie periferică și trombocitopenie. Aceste reacții adverse sunt, de obicei, asociate cu alte medicamente antiretrovirale și poate fi de așteptat să apară când nevirapină este utilizată în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste reacții adverse să se datoreze tratamentului cu nevirapină. Rareori au fost raportate cazuri de insuficiență hepato - renală.

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență avansată la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale (vezi pct. 4.4). De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză: au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Pielea și țesuturile subcutanate

Cea mai frecventă reacție adversă clinică a nevirapinei este erupția cutanată, cea datorată Viramune apărând la 12,5% dintre pacienții la care s-au efectuat studii controlate cu regimuri terapeutice asociate.

Tipurile de erupții cutanate sunt de obicei erupții cutanate eritematoase maculo-papuloase ușoare până la moderate, cu sau fără prurit, localizate pe trunchi, față și extremități. S-a raportat hipersensibilitate (reacție anafilactică, angioedem și urticarie). Erupțiile cutanate apar singure sau în contextul reacției adverse cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie cu simptome constituționale cum sunt febră, artralгии, mialгии și limfadenopatie plus afectări viscerale cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală.

Reacții cutanate severe și care pun viața în pericol au apărut la pacienții tratați cu nevirapină, incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). S-au raportat cazuri letale de NET, SSJ și reacție adverse cu eozinofilie și simptome sistemice. Majoritatea formelor severe de erupții cutanate au apărut în primele 6 săptămâni de tratament și unele au necesitat spitalizare, iar un pacient a necesitat intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

Ficat și căi biliare

Cele mai frecvente anomalii ale testelor de laborator observate sunt creșterile valorilor testelor funcției hepatice (TFH), incluzând ALAT, ASAT, GGT, bilirubina totală și fosfataza alcalină. Creșterile asimptomatice ale nivelelor GGT sunt cele mai frecvente. S-au raportat cazuri de icter. La pacienții tratați cu nevirapină au fost raportate cazuri de hepatită (hepatotoxicitate severă și care a pus în pericol viața, incluzând cazuri letale de hepatită fulminantă). Cel mai bun semn care anunță un eveniment hepatic grav, au fost reprezentate de valorile crescute ale testelor funcției hepatice comparativ cu valorile inițiale. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Bazându-se pe experiența dintr-un studiu clinic la 361 copii și adolescenți, în majoritate tratați cu tratament asociat cu ZDV sau/și ddI, cele mai frecvente evenimente adverse legate de nevirapină raportate au fost similare cu cele observate la adulți. Granulocitopenia a fost mai frecvent observată la copii. În cadrul unui studiu clinic deschis (ACTG 180) granulocitopenia, apărută ca interacțiune medicamentoasă, a apărut la 5/37 (13,5%) dintre pacienți. În ACTG 245, un studiu dublu-orb, controlat placebo, frecvența cazurilor de granulocitoză gravă, legate de administrarea medicamentului a fost de 5/305 (1,6%). La acest grup populațional s-au raportat cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson sau un sindrom de tranziție Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu nevirapină. S-au raportat cazuri de supradozaj cu Viramune la doze cuprinse între 800 – 6000 mg pe zi, pentru o perioadă de până la 15 zile. Pacienții au prezentat edem, eritem nodos, fatigabilitate, febră, cefalee, insomnie, greață, infiltrate pulmonare, erupții cutanate tranzitorii, vertij, vărsături, creșterea valorilor transaminazelor și scădere ponderală. Toate aceste efecte se ameliorează în momentul în care se întrerupe tratamentul cu nevirapină.

Copii și adolescenți

A fost raportat un caz de supradozaj accidental masiv în cazul unui nou născut. Doza ingerată a fost de 40 ori doza recomandată de 2 mg/kg și zi. Au fost observate neutropenie ușoară, izolată și hiperlactatemie, care au dispărut spontan în interval de o săptămână fără complicații clinice. Un an mai târziu dezvoltarea copilului a rămas normală

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05A G01

Mecanism de acțiune

Nevirapina este un INNRT al HIV-1. Nevirapina este un inhibitor necompetitiv al HIV-1 revers transcriptazei, dar nu are un efect inhibitor semnificativ din punct de vedere biologic asupra HIV-2 revers transcriptazei sau asupra ADN polimerazelor eucariote α , β , γ , sau δ .

Activitatea antivirală *in vitro*:

Nevirapina are o valoare mediană CI_{50} (concentrație inhibitorie 50) de 63 nM comparativ cu o varietate de izolate HIV-1 de grup M, de subtipurile A, B, C, D, F, G și H și formele circulante recombinante (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG și CRF12_BF replicate pe celule renale 293 embrionare umane. Într-o varietate de 2923 izolate clinic HIV-1, între care predomină subtipul B, valoarea mediană CI_{50} a fost 90nM. Valori similare CI_{50} au fost obținute când a fost măsurată activitatea antivirală a nevirapinei pe celule mononucleare din sânge periferic, macrofage derivate din monocite sau linii celulare limfoblastice. Nevirapina nu are activitate antivirală *in vitro* față de izolatele HIV-1 din grupul O sau față de izolatele HIV-2.

Nevirapina în asociere cu efavirenz prezintă o puternică activitate antagonistă anti-HIV-1 *in vitro* (vezi pct. 4.5) și a potențat antagonismul inhibitorului de protează ritonavir sau a inhibitorului de fuziune efavirenz. Nevirapina în asociere cu inhibitorii de protează amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir și tipranavir, și cu INRT abacavir, didanozidă, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir și zidovudină, potențează activitatea sinergică anti HIV-1. Activitatea anti-HIV-1 a nevirapinei a fost antagonizată *in vitro* de medicamentul anti-VHB adefovir și de medicamentul anti-VHC ribavirin.

Rezistență

În culturi de celule, izolatele HIV-1 prezintă o sensibilitate scăzută (de 100 - 250 ori) la nevirapină. Analize genotipice au demonstrat existența mutațiilor Y181C și/sau V106A ale genei RT a HIV-1 în funcție de tulpina virusului și de linia de celule utilizată. Timpul de apariție al rezistenței la nevirapină în culturile de celule nu a fost modificat atunci când nevirapina a fost utilizată împreună cu alți câțiva INNRT.

Analizele genotipice pe tulpinile izolate de la pacienții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care au prezentat eșec virologic (n=71) după ce li s-a administrat nevirapină o dată pe zi (n=25) sau de două ori pe zi (n=46) în asociere cu lamivudină și stavudină timp de 48 săptămâni, au arătat că tulpinile izolate de la 8/25 pacienți și respectiv 23/46 pacienți, au avut una sau mai multe dintre următoarele substituții asociate cu rezistență la INNRT: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L și M230L.

Rezistență încrucișată

In vitro s-a observat apariția rapidă a tulpinilor de HIV care prezintă rezistență încrucișată la INNRT. După eșecul virologic la nevirapină, este de așteptat apariția rezistenței încrucișate la efavirenz. În funcție

de rezultatele testelor de rezistență poate fi administrat ulterior un tratament care să conțină etravirină. Rezistența încrucișată între nevirapină și alți inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV sau inhibitori de intrare HIV este puțin probabilă deoarece enzimele țintă implicate sunt diferite. În mod similar, potențialul unei rezistențe încrucișate între nevirapină și INRT este redus deoarece moleculele au diferite locuri de legare de revers transcriptază..

Rezultate clinice

Viramune a fost evaluat atât la pacienții netratați anterior, cât și la pacienții tratați anterior.

Studii la pacienți netratați anterior

Studiul 2NN

Studiul dublu 2NN a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, care a comparat două medicamente INNRT nevirapină și efavirenz, ambele medicamente administrate simultan.

1216 pacienți netratați anterior antiretroviral, cu ARN HIV-1 plasmatic inițial inițial > 5000 copii/ml au fost înrolați pentru administrarea Viramune 400 mg o dată pe zi, Viramune 200 mg de două ori pe zi, efavirenz 600 mg o dată pe zi sau Viramune (400 mg) și efavirenz (800 mg) o dată pe zi, plus stavudină și lamivudină timp de 48 săptămâni.

Criteriul de evaluare final principal, eșecul terapeutic, a fost definit ca mai puțin de o scădere de 1 log₁₀ a ARN HIV-1 plasmatic în primele 12 săptămâni sau două măsurători consecutive a peste 50 copii/ml începând din săptămâna a 24-a sau evoluția afecțiunii.

Vârsta medie a fost de 34 ani și circa 64% din pacienți au fost bărbați, numărul mediu al de limfocite CD4 a fost 170 și 190 celule pe mm³ în grupul tratat cu Viramune de două ori pe zi și, respectiv, în grupul tratat cu efavirenz. Nu au existat diferențe semnificative între caracteristicile demografice și inițiale ale grupurilor de tratament.

Compararea eficacității primare predeterminate a fost efectuată între grupul tratat cu Viramune de două ori pe zi și grupul tratat cu efavirenz.

Tratamentul cu nevirapină administrată de două ori pe zi și tratamentul cu efavirenz nu au fost semnificativ diferite (p= 0,091) în termeni de eficacitate, măsurată prin eșecul terapeutic sau oricare dintre componentele eșecului terapeutic, inclusiv eșecul virologic.

Administrarea concomitentă de nevirapină (400 mg) cu efavirenz (800 mg) a fost asociată cu cea mai mare frecvență de apariție a evenimentelor adverse și cu cea mai mare rată de eșec terapeutic (53,1%). Deoarece tratamentul cu nevirapină asociată cu efavirenz nu a avut eficacitate sporită și a determinat mai multe evenimente adverse decât fiecare medicament luat separat, acest tratament nu este recomandat.

Douăzeci la sută dintre pacienții tratați cu nevirapină de două ori pe zi și 18% dintre pacienții tratați cu efavirenz au suferit cel puțin un eveniment advers de gradul 3 sau 4. Hepatita clinică raportată ca eveniment advers clinic a apărut la 10 (2,6%) și 2 (0,5%) pacienți din grupurile tratate cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv cu efavirenz. Proporția pacienților care au prezentat cel puțin o reacție de gradul 3 sau 4 asociată cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator a fost de 8,3% pentru nevirapină administrată de două ori pe zi și 4,5 % pentru efavirenz. Dintre pacienții care au prezentat reacții de gradul 3 sau 4 asociate cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator, proporția pacienților suprainfectați cu virusul hepatitei B sau C a fost de 6,7% și 20,0% în grupul tratat cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv 5,6% și 11,1% în grupul tratat cu efavirenz.

Studiul de urmărire pe trei ani 2NN

Acesta este un studiu retrospectiv, multicentric, care compară eficacitatea antivirală după 3 ani de tratament cu Viramune și efavirenz în combinație cu stavudină și lamivudină, la pacienți care au participat la studiul 2NN din săptămâna 49 până în săptămâna 144. Pacienți care au participat la studiul 2NN și care încă erau monitorizați activ în săptămâna 48, când studiul a fost închis, și erau încă sub tratament la clinica unde se desfășoară studiul, au fost rugați să participe la acest studiu. Criteriile de evaluare finale principale (procentul pacienților cu eșec terapeutic) și criteriile de evaluare finale secundare ale studiului, precum și schema terapeutică principală au fost similare studiului inițial 2NN.

Un răspuns durabil referitor la Viramune pentru cel puțin trei ani a fost dovedit în acest studiu și cu privire la eșecul terapeutic, a fost demonstrată o echivalență cu o marjă de 10% între Viramune 200 mg de două ori pe zi și efavirenz. Ambele, criteriile finale principale ($p = 0,92$) și criteriile finale secundare au arătat că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între efavirenz și Viramune 200 mg de două ori pe zi.

Studii la pacienți tratați anterior

Studiul NEFA

Studiul NEFA este un studiu controlat, prospectiv, randomizat, care evaluează opțiunile terapeutice la pacienții cu încărcătură virală nedetectabilă, la care schema de tratament pe bază de inhibitori de protează (IP), a fost schimbată cu Viramune, efavirenz sau abacavir.

Studiul a evaluat 460 pacienți adulți cu concentrații plasmatice de ARN-HIV-1 mai mici de 200 c/ml cel puțin în ultimele șase luni, și tratați cu doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază și cel puțin un IP, și care au fost randomizați pentru schimbarea IP cu Viramune (155 pacienți), efavirenz (156) sau abacavir (149).

Criteriile finale principale au fost deces, evoluția afecțiunii spre sindromul imunodeficienței dobândite sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de ARN HIV-1 la 200 copii/ml sau peste această valoare.

La 12 luni, estimările Kaplan-Meier referitoare la probabilitatea de a atinge criteriile finale principale au fost de 10% în grupul tratat cu Viramune, 6% în grupul tratat cu efavirenz și de 13% în grupul tratat cu abacavir ($p=0,10$ conform unei analize a intenției de tratament).

Incidența totală a evenimentelor adverse a fost semnificativ mai mică (61 pacienți, sau 41%) în cadrul grupului tratat cu abacavir decât în grupul tratat cu nevirapină (83 pacienți, sau 54%) sau cu efavirenz (89 pacienți, sau 57%). Un număr semnificativ de mic de pacienți din grupul tratat cu abacavir (9 pacienți, sau 6%) au întrerupt medicamentul în cadrul studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu cei din grupul tratat cu nevirapină (26 pacienți, sau 17%) sau efavirenz (27 pacienți, sau 17%) (vezi tabelul de mai jos).

Transmiterea perinatală

Au fost efectuate numeroase studii care au evaluat administrarea Viramune cu privire la transmiterea perinatală, în special HIVNET 012. Acest studiu a demonstrat o reducere semnificativă a transmiterii prin administrarea unei doze unice de nevirapină (13,1 % ($n = 310$) la grupul tratat cu Viramune, comparativ cu 25,1 % ($n = 308$) la grupul cărui i s-a administrat un regim ultra-scurt cu zidovudină ($p = 0.00063$)). Administrarea de Viramune ca monoterapie a fost asociată cu dezvoltarea rezistenței la INNRT.

Administrarea unei doze unice de nevirapină mamei sau sugarii poate conduce la scăderea eficacității în cazul în care schema de tratament HIV care utilizează nevirapină este inițiată mai târziu în termen de 6 luni sau mai puțin la acești pacienți. Combinația altor antivirale cu o doză unică de nevirapină a atenuat apariția rezistenței la nevirapină. Atunci când sunt accesibile alte medicamente antiretrovirale, administrarea unei doze unice de Viramune ar trebui combinată cu medicamente antiretrovirale cu eficacitate suplimentară (așa cum se recomandă în ghidurile terapeutice recunoscute internațional).

Până în prezent, relevanța clinică a acestor date la populațiile din Europa nu a fost stabilită. În plus, în cazul în care se utilizează Viramune în doză unică pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV-1, riscul de hepatotoxicitate la mamă și la copil nu poate fi exclus.

Copii și adolescenți

Rezultatele analizei studiului clinic de 48 săptămâni din Africa de Sud BI 1100.1368 confirmă că dozele de nevirapină de 4/7 mg/kg și 150 mg/m² administrate la grupurile de copii și adolescenți netratați anterior au fost bine tolerate și eficiente. În ambele grupuri de tratament, s-a observat o îmbunătățire marcată a procentului de celule CD4+ după 48 de săptămâni. De asemenea, ambele scheme terapeutice au fost eficiente în reducerea încărcăturii virale. În acest studiu de 48 săptămâni nu s-au observat date de siguranță neașteptate la niciunul dintre grupurile de tratament studiate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a demonstrat că Viramune comprimate și suspensie orală sunt comparabile ca biodisponibilitate și pot fi administrate una în locul celeilalte la doze până la 200 mg.

Absorbție: Nevirapina este rapid absorbită (> 90%) după administrare orală la voluntari sănătoși și la adulți infectați cu HIV-1. Biodisponibilitatea absolută la 12 adulți sănătoși după administrarea unei doze unice a fost de 93 ± 9% (DS medie) pentru un comprimat de 50 mg și de 91 ± 8% pentru soluția orală. Concentrațiile plasmatice maxime ale nevirapinei de 2 ± 0,4 μg/ml (7,5 μM) s-a atins după 4 ore de la administrarea unei doze unice de 200 mg. După administrarea de doze multiple, concentrațiile maxime ale nevirapinei par să crească liniar la doze între 200 – 400 mg/zi. Datele raportate în literatură de la 20 pacienți infectați HIV arată la starea de echilibru C_{max} de 5,74 μg/ml (5,00-7,44) și C_{min} de 3,73 μg/ml (3,20-5,08) și ASC de 109,0 oră*μg/ml (96,0-143,5) la pacienți care utilizează 200 mg nevirapină de 2 ori pe zi. Alte date publicate susțin aceste concluzii. Eficacitatea pe termen lung este mai probabilă la pacienți ale căror concentrații ale nevirapinei depășesc 3,5 μg/ml.

Distribuție: Nevirapina este lipofilă și este în principal neionizată la pH-ul fiziologic. După administrarea intravenoasă la adulți sănătoși, volumul aparent de distribuție (V_{dss}) al nevirapinei a fost de 1,21 ± 0,09 l/kg sugerând că nevirapina este distribuită larg în organismul uman. Nevirapina traversează rapid placentă și este găsită în lapte. Nevirapina la concentrații plasmatice cuprinse între 1 – 10 μg/ml se leagă în proporție de aproximativ 60% de proteinele plasmatice. Concentrația nevirapinei în lichidul cefalorahidian la om (n = 6) a fost de 45% (± 5%) din concentrația plasmatică; acest procent este aproximativ egal cu fracțiunea nelegată de proteinele plasmatice.

Metabolizare și eliminare: Studiile *in vivo* efectuate la om și studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că nevirapina este metabolizată masiv pe calea citocromului P450, în câțiva metaboliți hidroxilați. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani sugerează că metabolizarea oxidativă a nevirapinei este mediată în principal de izoenzimele citocromului P450 din grupa CYP3A deși alte izoenzime pot avea un rol secundar. Într-un studiu de masă echilibru/excreție la 8 voluntari sănătoși, de sex masculin cărora li s-a administrat doza de nevirapină de 200 mg de 2 ori pe zi până la starea de echilibru, urmată de o doză unică de 50 mg de ¹⁴C – nevirapină, aproximativ 91,4 ± 10,5 % din doza marcată radioactiv a fost recuperată, calea urinară (81,3 ± 11,1%) reprezentând principala cale de excreție comparativ cu materiile fecale (10,1 ± 1,5%). Mai mult de 80% din radioactivitatea din urină a fost determinată de glucuronoconjugății metaboliților hidroxilați. Astfel, calea de metabolizare prin intermediul citocromului P450, glucuronoconjugarea și excreția urinară a metaboliților glucuronoconjugăți, reprezintă principala cale de metabolizare și de eliminare a nevirapinei la om. Numai o mică fracțiune (< 5%) din radioactivitatea urinară (reprezentând < 3% din doza totală) a fost formată din substanța inițială; prin urmare, excreția renală joacă un rol minor în eliminarea substanței inițiale.

Nevirapina a dovedit acțiune inductoare a enzimelor hepatice ale citocromului P450. Farmacocinetica autoinducției se caracterizează printr-o creștere de aproximativ 1,5-2 ori a clearance-ului oral aparent al

nevirapinei, dacă tratamentul continuă de la o singură doză pe zi la 200-400 mg/zi pentru 2-4 săptămâni. De asemenea, autoinducția poate determina o scădere corespunzătoare a timpului de înjumătățire plasmatic terminal prin eliminare de la aproximativ 45 ore (doză unică) la aproximativ 25-30 ore după administrarea repetată de doze de 200-400 mg/zi.

Insuficiență renală: Farmacocinetica nevirapinei administrată în doză unică s-a comparat la 23 pacienți cu disfuncție renală ușoară ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ ml/minut), moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut) sau severă ($\text{Clcr} < 30$ ml/minut), insuficiența renală sau boală renală în ultim stadiu (ESRD) necesitând dializă și 8 pacienți cu funcție renală normală ($\text{Clcr} > 80$ ml/minut). Insuficiența renală (ușoară, moderată sau severă) nu a determinat modificări semnificative ale farmacocineticii nevirapinei. Cu toate acestea, pacienții cu ESRD necesitând dializă au prezentat o reducere de 43,5% a ASC a nevirapinei după o perioadă de expunere de o săptămână. De asemenea, au fost determinate acumulări de hidroxi-metaboliți ai nevirapinei în plasmă. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea tratamentului cu nevirapină cu o doză de Viramune 200 mg în plus după fiecare dializă ar ajuta la compensarea efectelor dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Altfel, pacienți cu $\text{Clcr} \geq 20$ ml/minut nu necesită o ajustare a dozei de nevirapină.

Insuficiență hepatică: A fost efectuat un studiu la starea de echilibru pentru a măsura insuficiența hepatică, prin compararea a 46 pacienți cu fibroză hepatică ușoară (n=17: scor Ishak 1-2), moderată (n=20: scor Ishak 3-4) sau gravă (n=9: scor Ishak 5-6, Child-Pugh A în 8 pct., nu se aplică pentru scorul Child-Pugh 1).

Pacienților din studiu li s-a administrat tratament antiretroviral conținând Viramune 200 mg de două ori pe zi, cu cel puțin 6 săptămâni înainte de testarea farmacocinetică, cu o durată medie a tratamentului de 3,4 ani. În acest studiu, nu au apărut modificări în ceea ce privește profilul farmacocinetic după doze repetate al nevirapinei și al celor cinci metaboliți oxidativi.

Cu toate acestea, aproximativ 15% dintre acești pacienți cu fibroză hepatică au concentrațiile minime ale nevirapinei peste 9000 ng/ml (de 2 ori mai mare decât media uzuală a concentrației minime). Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție, în vederea evidențierii toxicității induse de medicament.

Într-un studiu farmacocinetic cu o doză unică de 200 mg nevirapină la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), o creștere semnificativă a ASC a nevirapinei a fost observată la un pacient Child-Pugh B cu ascită, ceea ce sugerează că pacienții cu agravare a funcției hepatice și ascită pot prezenta risc de acumulare a nevirapinei în circulația sistemică. Deoarece nevirapina își induce propriul metabolism la doze repetate, studiul cu o doză unică poate să nu reflecteze impactul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii după doze repetate (vezi pct. 4.4).

Grupe de populații în funcție de sex și vârstnici

În studiul multinațional 2NN, grupul populațional farmacocinetic din substudiul de 1077 pacienți a fost format incluzând 391 femei. Pacienții femei au avut un clearance al nevirapinei mai mic cu 13,8% decât pacienții de sex masculin. Această diferență nu este considerantă relevantă din punct de vedere clinic. Deoarece nici greutatea corporală și nici indicele de masă corporală (IMC) nu au influențat clearance-ul nevirapinei, efectul asupra sexului nu poate fi explicat prin dimensiunea corporală. Farmacocinetica nevirapinei la adulții infectați cu HIV-1 nu pare să se modifice cu vârsta (interval 19-68 ani) sau rasa (de culoare, hispanici sau caucazieni). Nevirapina nu a fost evaluată în mod deosebit la pacienții peste 65 ani.

Copii și adolescenți

Datele privind parametrii farmacocinetici ai nevirapinei au provenit din două surse majore: un studiu clinic de 48 săptămâni la copii și adolescenți din Africa de Sud (BI 1100.1368) incluzând 123 pacienți

HIV-1 pozitivi, netratați anterior, cu vârste cuprinse între 3 luni și 16 ani; și o analiză consolidată a protocoalelor din cinci grupuri de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) incluzând 495 pacienți cu vârste între 14 zile și 19 ani.

Datele de farmacocinetică de la 33 pacienți (vârsta medie între 0,77 – 13,7 ani) dintr-un grup intensiv de selecție demonstrează că clearance-ul nevirapinei crește o dată cu creșterea vârstei, în concordanță cu creșterea suprafeței corporale. Administrarea dozei de 150 mg/m² de două ori pe zi (după perioada de inițiere de două săptămâni cu 150 mg/m² pe zi) produce o medie geometrică sau media concentrațiilor minime de nevirapină între 4 – 6 μg/ml (ca rezultat al datelor de la pacienții adulți). În plus, concentrațiile minime ale nevirapinei determinate prin cele două metode au fost comparabile.

Analiza consolidată a protocoalelor 245, 356, 366, 377 și 403 ale grupurilor de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) permit evaluarea copiilor cu vârstă mai mică de 3 luni (n=17) înrolați în aceste studii GSCSCA. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei s-au încadrat în intervalul valorilor observate la adulți și la restul populației formate din copii și adolescenți, dar variabilitatea interindividuală a fost mai mare, în special la grupul de vârstă de două luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, altele decât cele observate în cadrul studiilor clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. În studiile de carcinogenitate, nevirapina a indus tumori hepatice la șobolan și șoarece. Aceste constatări sunt cel mai probabil legate de faptul că nevirapina este un puternic inductor al enzimelor hepatice și nu datorită unui mod de acțiune genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbomer
Para-hidroxi benzoat de metil (E218)
Para-hidroxi benzoat de propil (E216)
Sorbitol
Zahăr
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 luni de la deschiderea flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu sistem de închidere securizat pentru copii din două piese (capac exterior din polietilenă, capacul interior din polipropilenă) cu garnitură din polietilenă. Fiecare flacon conține 240 ml suspensie orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare:

Viramune suspensie orală trebuie agitat ușor înainte de administrare. Volumul care conține doza necesară trebuie măsurat utilizând o seringă dozatoare. Viramune suspensie orală trebuie utilizat în 6 luni de la prima deschidere a flaconului.

Eliminare:

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 februarie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 400 mg de nevirapină (sub formă de nevirapină anhidră).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 400 mg de lactoză monohidrat (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită, ovale, biconvexe de culoare galbenă. Comprimatele cu eliberare prelungită au dimensiuni de aproximativ 9,3 x 19,1 mm, fiind marcate cu V04 pe pe una dintre fețe și cu simbolul firmei pe cealaltă față. Comprimatul cu eliberare prelungită nu trebuie divizat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Viramune este indicat în terapia asociată cu alte antivirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 adulți, adolescenți sau copii cu vârsta de trei ani și peste și care pot înghiți comprimate (vezi pct. 4).

Comprimatele cu eliberare prelungită nu sunt indicate pentru administrare în perioada de inițiere de 14 zile la pacienți care încep tratamentul cu nevirapină. Trebuie utilizate alte forme farmaceutice cu nevirapină, cum sunt comprimate cu eliberare imediată sau suspensie orală (vezi pct. 4.2).

Cea mai mare parte din experiența cu Viramune este în asociere cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT). Alegerea tratamentului ulterior celui cu Viramune trebuie să se bazeze pe experiența clinică și pe testele la rezistență (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Viramune trebuie administrat de către medicii care au experiență în tratamentul infecției HIV.

Doze

Adulți

La pacienții care nu au fost expuși anterior și care încep tratamentul, doza recomandată de Viramune comprimate cu eliberare imediată este de un comprimat de 200 mg, o dată pe zi, în primele 14 zile (această perioadă de inițiere trebuie practică deoarece s-a observat că scade frecvența erupțiilor cutanate), urmată de un comprimat cu eliberare prelungită de 400 mg, o dată pe zi, în asociere cu cel puțin alți 2 agenți antiretrovirali.

Pacienții aflați sub tratament cu Viramune comprimate cu eliberare imediată de două ori pe zi:
Pacienții aflați sub tratament cu Viramune comprimate cu eliberare imediată de două ori pe zi, în asociere cu alte antiretrovirale, pot schimba tratamentul cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită 400 mg administrat o dată pe zi în asociere cu alte antiretrovirale fără o perioadă de inițiere cu Viramune comprimate cu eliberare imediată.

Viramune trebuie combinat cu cel puțin încă doi agenți antiretrovirali. În cazul administrării terapiei combinate trebuie respectate dozele recomandate de producător.

Dacă se observă că a fost uitată o doză la mai puțin de 12 ore față de ora la care trebuia administrată, pacientul trebuie să ia doza următoare cât mai repede posibil. Dacă a fost uitată o doză și au trecut mai mult de 12 ore față de ora la care trebuia administrată, pacientul trebuie să ia numai doza următoare la ora obișnuită.

Copii și adolescenți

Adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste

Conform recomandărilor de dozaj la copiii și adolescenți, Viramune comprimate cu eliberare prelungită 400 mg poate fi utilizat de copii, conform schemei terapeutice pentru adulți, dacă:

- au vârsta ≥ 8 ani și greutatea de 43.8 kg sau mai mare
- au vârsta < 8 ani și greutatea de 25 kg sau mai mare sau
- au aria suprafeței corporale de 1.17 m^2 sau mai mare sau conform formulei Mosteller.

Copii cu vârsta mai mică de 3 ani

Siguranța și eficacitatea Viramune comprimate cu eliberare prelungită la copii cu vârsta mai mică de 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pentru copii cu vârsta mai mică de 3 ani și pentru toate celelalte grupuri de vârstă, greutate corporală și aria suprafeței corporale (BSA) este disponibilă suspensia orală, o formă farmaceutică cu eliberare imediată (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv).

Considerații privind abordarea terapeutică

În orice moment pe parcursul tratamentului, doza totală zilnică totală nu trebuie să depășească 400 mg pentru niciun pacient. Pacienții trebuie informați asupra necesității de a lua Viramune în fiecare zi așa cum a fost prescris.

Pacienții care dezvoltă o erupție cutanată tranzitorie în decursul celor 14 zile de inițiere, cu 200 mg pe zi, nu trebuie să înceapă tratamentul cu Viramune până la dispariția acesteia. Erupția cutanată tranzitorie izolată trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.4). Schema de tratament de 200 mg Viramune comprimate cu eliberare imediată administrat o dată pe zi, nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, , din cauza riscului posibil de subexpunere și rezistență.

Pacienții care au întrerupt administrarea dozelor de nevirapinei pentru o perioadă mai mare de 7 zile, trebuie să reînceapă tratamentul după schema terapeutică recomandată, utilizând perioada de inițiere de două săptămâni cu Viramune cu eliberare imediată.

Există efecte toxice care impun întreruperea tratamentului cu Viramune, vezi pct. 4.4.

Vârșnici

Nu s-au efectuat studii specifice cu nevirapină la pacienți cu vârstă peste 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 200 mg nevirapină cu eliberare imediată, după fiecare ședință de dializă. Pacienții cu CLcr \geq 20 mg/min nu necesită o ajustare/modificare a dozei, vezi pct 5.2. La pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă, ca după fiecare ședință de dializă, să se administreze o doză suplimentară de Viramune suspensie orală sau de comprimate cu eliberare imediată reprezentând 50% din doza zilnică recomandată de Viramune suspensie orală sau comprimate cu eliberare imediată, care contracarează efectele dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Nu sunt disponibile studii cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită la pacienți cu insuficiență renală și ca urmare trebuie utilizat Viramune cu eliberare imediată.

Insuficiență hepatică

Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile studii cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită la pacienți cu insuficiență hepatică ca urmare și trebuie utilizat Viramune cu eliberare imediată.

Mod de administrare

Comprimatele cu eliberare prelungită trebuie administrate cu lichid și nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Viramune poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Readministrare la pacienți care au necesitat întreruperea permanentă ca urmare a unei erupții cutanate severe, a unei erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, reacții de hipersensibilitate sau hepatită clinic manifestă apărute ca urmare a administrării de nevirapină.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) sau la cei care au prezentat valori crescute ale ASAT sau ALAT de > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT inițiale sunt stabilizate < 5 LSVN.

Readministrare la pacienți care au avut anterior ASAT sau ALAT > 5 LSVN (limita superioară a normalului) în timpul tratamentului cu nevirapină și la care au reapărut tulburări ale funcției hepatice după readministrarea nevirapină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu medicamente din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale nevirapinei (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Viramune trebuie utilizat numai în asociere cu cel puțin altele 2 medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

Viramune nu trebuie utilizat ca unic antiretroviral activ, deoarece monoterapia cu oricare antiretroviral a determinat apariția rezistenței virale.

Primele 18 săptămâni de tratament cu nevirapină reprezintă o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă a pacienților pentru a evidenția apariția potențială a reacțiilor cutanate severe sau care pun viața în pericol (incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)) și hepatită severă/insuficiență hepatică gravă. Riscul maxim de apariție a

reacțiilor adverse hepatice și a reacțiilor adverse cutanate apare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul de apariție a unor reacții adverse hepatice continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului. La pacienții de sex feminin și pacienții cu un număr crescut de limfocite CD4 ($>250/\text{mm}^3$ la femeii adulte și $>400/\text{mm}^3$ la bărbații adulți) inițierea tratamentului cu nevirapină se asociază cu risc crescut de apariție a evenimentelor adverse hepatice dacă pacienții au valori detectabile în plasmă de ARN HIV-1, adică o concentrație ≥ 50 copii/ml la inițierea tratamentului cu nevirapină. Deoarece cazurile de hepatotoxicitate gravă și care pot pune viața în pericol, au fost observate în studiile controlate și necontrolate predominant la pacienți cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, tratamentul cu nevirapină nu trebuie inițiat la femeile adulte având numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/ mm^3 sau la bărbații adulți având numărul de limfocite CD4 mai mare de 400 celule/ mm^3 , care au valori detectabile de ARN HIV-1 până când nu se stabilește dacă beneficiile depășesc riscul administrării de nevirapină. În unele cazuri leziunile hepatice au evoluat deși tratamentul a fost întrerupt. Pacienții care prezintă semne sau simptome de hepatită, reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate trebuie să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală. După reacții hepatice, cutanate și de hipersensibilitate severe, tratamentul cu nevirapină nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Doza trebuie respectată cu strictețe, în special în timpul perioadei de inițiere cu durata de 14 zile de (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate

La pacienții tratați cu nevirapină au apărut în special, în primele 6 săptămâni de tratament, reacții adverse cutanate severe și care au pus în pericol viața pacientului, incluzând cazuri letale. Acestea au inclus cazuri de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupții cutanate, modificări sistemice și afectări viscerale. Pacienții trebuie monitorizați intensiv în timpul primelor 18 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape dacă apare erupție cutanată izolată. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a manifestat erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice (cum sunt febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgii sau artralgii sau stare generală alterată), incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a prezentat reacții de hipersensibilitate (caracterizate prin erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, plus afectări viscerale, cum sunt hepatita, eozinofilia, granulocitopenia și disfuncții renale), vezi pct. 4.4.

Administrarea Viramune în doze mai mari decât cele recomandate poate să crească frecvența și gravitatea reacțiilor cutanate, cum este sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu Viramune, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Utilizarea concomitentă de prednison (40 mg/zi în timpul primelor 14 zile de administrare a Viramune cu eliberare imediată) a arătat că nu scade incidența erupțiilor cutanate asociate cu nevirapină și pot fi asociate cu o creștere a incidenței și severității acestora în primele 6 săptămâni de tratament cu nevirapină.

Au fost identificați unii factori de risc pentru dezvoltarea reacțiilor adverse cutanate grave, aceștia incluzând incapacitatea de a urma doza zilnică de 200 mg pe zi în timpul perioadei de inițiere a tratamentului și o perioadă lungă de timp între simptomele inițiale și consultul medical. Femeile par a prezenta un risc mai mare de dezvoltare a erupțiilor cutanate decât bărbații, indiferent dacă tratamentul include sau nu nevirapină.

Pacienții trebuie instruiți că cea mai importantă reacție toxică pentru nevirapină este erupția cutanată. Ei trebuie sfătuiți să anunțe imediat medicul lor despre orice erupție cutanată și să evite întârzierea consultului medical după apariția simptomelor inițiale. Majoritatea formelor de erupție cutanată asociate cu nevirapină apar în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului. Prin urmare, pacienții trebuie supravegheați atent pentru apariția erupțiilor cutanate în această perioadă.

Pacienții trebuie instruiți să nu înceapă tratamentul cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită dacă apare o erupție cutanată tranzitorie în primele 14 zile ale perioadei de inițiere a tratamentului cu Viramune cu eliberare imediată. Schema de tratament prin administrarea unei doze de 200 mg de Viramune cu eliberare imediată o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, din cauza unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Orice pacient care prezintă forme severe de erupții cutanate sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice precum febră, vezicule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgii sau artralгии sau stare generală de rău, trebuie să întrerupă medicamentul și să solicite imediat o evaluare medicală. La acești pacienți nevirapina nu trebuie readministrată.

Dacă pacienții prezintă erupții cutanate care se presupune că ar fi asociate administrării de nevirapină, trebuie efectuate testele hepatice. Pacienții cu creșteri moderate până la severe (ASAT sau ALAT > 5 LSVN) trebuie să întrerupă definitiv nevirapina.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, caracterizată prin erupție cutanată cu simptome sistemice cum sunt febră, artralгии, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, ca hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală, administrarea de nevirapina trebuie întreruptă permanent și nu trebuie reluată (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse hepatice

La pacienții tratați cu nevirapină a apărut hepatotoxicitate severă cu potențial letal, incluzând cazuri de hepatită fulminantă letală. Primele 18 săptămâni de tratament reprezintă o perioadă critică care necesită monitorizare atentă. Riscul apariției reacțiilor adverse hepatice este mai mare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Creșterea nivelurilor ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSN și/sau infecția concomitentă cu virus hepatitic B și/sau C la începutul terapiei antiretrovirale, incluzând schemele terapeutice care conțin nevirapină sunt asociate cu un risc mai mare de reacții adverse hepatice.

Sexul feminin și numărul mai mare de limfocite CD4, la inițierea tratamentului cu nevirapină la pacienți netratați anterior sunt asociate cu creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse hepatice. Într-o analiză retrospectivă a studiilor clinice coroborate cu Viramune comprimate cu eliberare imediată, femeile au prezentat un risc de 3 ori mai mare decât bărbații pentru evenimente hepatice simptomatice, deseori asociate erupției cutanate tranzitorii (5,8% comparativ cu 2,2%), iar pacienții netratați anterior, indiferent de sex, care au valori detectabile de ARN HIV-1 în plasmă, cu un număr crescut de limfocite CD4 la începerea administrării de nevirapină, au prezentat un risc mai mare de evenimente hepatice simptomatice asociate tratamentului cu . Predominant la pacienții cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, femeile cu un număr de limfocite CD4 > 250 celule/mm³ au prezentat un risc de 12 ori mai mare de apariție de reacții adverse hepatice simptomatice, comparativ cu femeile cu un număr de limfocite CD4 < 250 celule/mm³ (11,0% comparativ cu 0,9%). S-a observat un risc crescut la bărbații cu concentrații plasmatică detectabile de HIV-1 și cu un număr de limfocite CD4 > 400 celule/mm³ (6,3%

comparativ cu 1,2% la pacienții bărbați cu un număr de limfocite CD4 < 400 celule/mm³). Acest risc crescut de toxicitate bazat pe valoarea limită a numărului de limfocite CD4 nu a fost detectat la pacienții cu încărcătură virală plasmatică nedetectabilă (adică < 50 copii/ml).

Pacienții trebuie informați că reacțiile hepatice sunt o formă majoră de toxicitate a nevirapinei necesitând o monitorizare atentă în timpul primelor 18 săptămâni. Ei trebuie informați că apariția de simptome sugestive pentru hepatită trebuie să-i determine să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală, care să includă și testarea funcțiilor hepatice.

Monitorizare hepatică

Înainte de a începe tratamentul cu nevirapină și pe parcursul lui, la intervale regulate, trebuie efectuate determinări/teste biochimice de laborator, care includ și teste ale funcției hepatice.

S-au raportat teste ale funcției hepatice anormale după administrarea de nevirapină, unele chiar în primele câteva săptămâni ale tratamentului.

Creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice sunt frecvent descrise și nu sunt neapărat o contraindicație pentru utilizarea nevirapinei. Creșteri asimptomatice ale GGT nu sunt contraindicații pentru a continua tratamentul.

Monitorizarea testelor hepatice trebuie realizată la interval de 2 săptămâni, în primele 2 luni de tratament, la 3 luni și apoi periodic. Monitorizarea testelor hepatice trebuie efectuată dacă pacientul prezintă semne sau simptome sugestive de hepatită și/sau de hipersensibilitate.

La pacienți aflați deja în tratament cu Viramune cu eliberare imediată de două ori pe zi, care trec la o schemă de tratament cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită, nu este necesară modificarea intervalelor de monitorizare.

Dacă ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN înainte sau în timpul tratamentului, testele hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, în timpul consulturilor medicale regulate. Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu valori ASAT/ALAT > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT se stabilizează < 5 LSVN (vezi pct. 4.3).

Medicii și pacienții trebuie să fie atenți la semnele prodromale sau la cele care indică hepatită, cum sunt anorexie, greață, icter, bilirubinemie, scaune acolice, hepatomegalie sau sensibilitate hepatică. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă acestea apar.

Dacă ASAT sau ALAT cresc > 5 LSVN în timpul tratamentului, nevirapina trebuie imediat întreruptă. Dacă ASAT și ALAT revin la valorile inițiale și pacientul nu manifestă semne sau simptome de hepatită, erupție cutanată, simptome constituționale sau alte indicii sugestive ale unei disfuncții organice, este posibil să se reînceapă tratamentul cu nevirapină, de la caz la caz, începând cu doza de început de Viramune cu eliberare imediată de 200 mg o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de doza de Viramune comprimate cu eliberare prelungită 400 mg o dată pe zi. În aceste cazuri este necesară o monitorizare hepatică mai frecventă. Dacă valorile anormale ale funcției hepatice revin, atunci nevirapina trebuie întreruptă definitiv.

Dacă apare hepatită manifestă clinic, caracterizată prin anorexie, greață, vărsături, icter, și rezultate modificate ale testelor de laborator (cum sunt valori anormale ale testelor funcției hepatice moderate sau severe (excluzând GGT)), nevirapina trebuie întreruptă permanent. Viramune nu trebuie readministrat la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă pentru hepatită manifestă clinic datorată nevirapinei.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Viramune nu au fost stabilite la pacienți cu tulburări hepatice semnificative preexistente. Viramune este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Rezultatele de farmacocinetică sugerează că trebuie manifestată precauție când nevirapina este administrată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B). Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapia asociată antiretrovirală au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antiretrovirale concomitente pentru hepatită B sau C vă rugăm să citiți informațiile relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente incluzând hepatită cronică activă prezintă cu frecvență mai mare tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei retrovirale asociate și trebuie monitorizați conform practicilor standard. Dacă există indicii de agravare a bolii hepatice pre-existente, la acești pacienți trebuie luate în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Alte atenționări

Profilaxia postexpunere: La indivizi neinfecțati cu HIV, cărora li s-au administrat doze multiple de Viramune în cadrul profilaxiei postexpunere (PPE), această indicație nefiind autorizată, s-a raportat hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică care necesită transplant. Utilizarea Viramune nu a fost evaluată într-un studiu specific privind PPE, în special în ceea ce privește durata tratamentului și de aceea în mod special este nerecomandată.

Terapia asociată incluzând nevirapină nu este un tratament curativ pentru pacienții infectați HIV-1; pacienții pot continua să prezinte afecțiuni asociate cu infecția HIV-1 avansată, inclusiv infecții oportuniste.

Metode hormonale de contracepție, altele decât acetatul de medroxiprogesteron depot/depozit (AMPD) nu trebuie utilizate ca metode contraceptive unice de către femeile care utilizează Viramune, deoarece nevirapina poate să scadă concentrația plasmatică a acestor medicamente. Din acest motiv și pentru a reduce riscul de transmisie a infecției HIV, se recomandă utilizarea contracepției de barieră (de exemplu prezervative). În plus, dacă se utilizează tratamente hormonale postmenopauză în timpul administrării nevirapinei, trebuie monitorizat efectul terapeutic al acestora.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studiile clinice, Viramune a fost asociat cu o creștere a HDL-colesterolului și o îmbunătățire generală a raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol. Cu toate acestea, nu se cunoaște impactul din punct de vedere clinic al acestor observații. În plus, nu s-a demonstrat că Viramune poate produce modificări ale glicemiei.

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă dureri și artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul Reactivării Imune: La pacienții infectați cu HIV care au imunodeficiență avansată în momentul inițierii terapiei asociate pentru tratamentul antiviral (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali și să producă pacienților stări grave din punct de vedere clinic, sau agravarea simptomelor. Astfel de reacții au fost observate, în mod specific, pe parcursul primelor săptămâni sau luni de inițiere a TARC. Exemple relevante sunt retinita cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene focalizate și/sau generalizate și pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și atunci când este necesar se instituie tratamentul adecvat. De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Datele farmacocinetice disponibile sugerează ca administrarea concomitentă de rifampicină și nevirapină nu este recomandată. În plus, nu este recomandată combinarea următoarelor medicamente cu Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (în combinație cu cobicistat), atazanavir (în combinație cu ritonavir), fosamprenavir (dacă nu este administrat concomitent cu doze mici de ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Granulocitopenia este asociată cu în mod frecvent zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici ai acestor pacienți trebuie atent monitorizați.

Lactoză: Viramune comprimate cu eliberare prelungită conține lactoză 400 mg de pe doză maximă zilnică recomandată.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Unii pacienți au raportat apariția în materiile fecale a unor resturi asemănătoare comprimatelor intacte. Pe baza datelor disponibile până în prezent nu a fost evidențiat că acest lucru ar afecta răspunsul terapeutic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele date au rezultat după utilizarea Viramune comprimate cu eliberare imediată, dar este de așteptat să fie valabile pentru toate formele de dozare.

Nevirapina este un inductor al CYP3A și potențial al CYP2B6, fenomenul de inducție metabolică este maxim în 2 – 4 săptămâni de la inițierea terapiei.

Concentrația plasmatică a medicamentelor care utilizează această cale metabolică a scăzut atunci când au fost administrate concomitent cu nevirapină. Se recomandă monitorizarea atentă a eficacității terapeutice a medicamentelor metabolizate de P450 atunci când sunt administrate în asociere cu nevirapină.

Absorbția nevirapinei nu este afectată de alimente, antiacide sau medicamente care conțin un tampon alcalin.

Datele de interacțiune reprezintă corespondentul valorilor mediilor geometrice cu un interval de siguranță/încredere de 90% (Î90%), când aceste date sunt disponibile. ND = ne-detectabil, ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = fără efect.

Clase de medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
INRT		
Didanozină 100-150 mg de două ori pe zi	ASC a didanozinei ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} a didanozinei ND C _{max} a didanozinei ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Emtricitabină	Emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor umane CYP 450.	Viramune și emtricitabina pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Abacavir	În microzomi hepatici umani, abacavirul nu inhibă izoenzimele cytocromului P450.	Viramune și abacavir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi	Nu există modificări ale clearance-ului aparent și volumului de distribuție aparente al lamivudinei, sugerând lipsa efectului de inducție al nevirapinei asupra clearance-ului lamivudinei.	Lamivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Stavudină: 30/40 mg de două ori pe zi	ASC a stavudinei ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} a stavudinei ND C _{max} a stavudinei ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapină: concentrațiile par a fi nemodificate în comparație cu datele din antecedente.	Stavudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi	Concentrațiile plasmatice ale tenofovir rămân nemodificate atunci când sunt administrate concomitent cu nevirapină. Concentrațiile plasmatice de nevirapină nu au fost modificate în cazul administrării concomitente cu tenofovir.	Tenofovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Zidovudină 100-200 mg de trei ori pe zi	ASC a zidovudinei ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} a zidovudinei ND C _{max} a zidovudinei ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapină: Zidovudina nu are efect asupra proprietăților farmacocinetice ale nevirapinei.	Zidovudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină concomitent și în special copii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți parametrii hematologici ai

		acestor pacienți trebuie atent monitorizați.
INNRT		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	ASC a efavirenz-ului ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} de efavirenz ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} de efavirenz ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și Viramune (vezi pct. 4.4) datorită toxicității crescute și deoarece această asocieri nu îmbunătățește eficacitatea fiecărui INNRT în parte (pentru rezultatele studiului 2NN, vezi pct. 5.1 Viramune formulări cu eliberare imediată).
Etravirină	Utilizarea concomitentă de etravirină împreună cu nevirapină poate produce o micșorare semnificativă a concentrațiilor plasmatice de etravirină și pierderea efectelor terapeutice ale etravirinei.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT(vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Nu au fost studiate interacțiunile.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune și INNRT(vezi pct. 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi 400/100 mg o dată pe zi	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} de atazanavir/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} de atazanavir/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparat cu 300/100 mg fără nevirapină) ASC a nevirapinei ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir și Viramune(vezi pct. 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	ASC a darunavir-ului ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} de darunavir ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} de darunavir ↑ 1,40 (1,14-1,73) ASC a nevirapinei ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi	<p>ASC a amprenavir-ului ↓ 0,67 (0,55-0,80) C_{\min} de amprenavir ↓ 0,65 (0,49-0,89) C_{\max} de amprenavir ↓ 0,75 (0,63-1,37)</p> <p>ASC a nevirapinei ↑ 1,29 (1,19-1,40) C_{\min} a nevirapinei ↑ 1,34 (1,21-1,49) C_{\max} a nevirapinei ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă de fosamprenavir și Viramune dacă fosamprenavir nu este administrat concomitent cu ritonavir (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi	<p>ASC a amprenavir-ului ↔ 0,89 (0,77-1,03) C_{\min} de amprenavir ↓ 0,81 (0,69-0,96) C_{\max} de amprenavir ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>ASC a nevirapinei ↑ 1,14 (1,05-1,24) C_{\min} a nevirapinei ↑ 1,22 (1,10-1,35) C_{\max} a nevirapinei ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg de două ori pe zi	<p><u>Pacienți adulți:</u> ASC a lopinavir-ului ↓ 0,73 (0,53-0,98) C_{\min} de lopinavir ↓ 0,54 (0,28-0,74) C_{\max} de lopinavir ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	În cazul asocierii cu Viramune, se recomandă o creștere a dozei de lopinavir/ritonavir la 533/133 mg (4 capsule) sau 500/125 mg (5 comprimate având fiecare o concentrație de 100/25 mg) de două ori pe zi, administrată împreună cu alimente. Nu este necesară ajustarea dozei de Viramune în cazul administrării concomitente cu lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluție orală) 300/75 mg/m ² de două ori pe zi	<p><u>Pacienți copii:</u> ASC al lopinavir-ului ↓ 0,78 (0,56-1,09) C_{\min} de lopinavir ↓ 0,45 (0,25-0,82) C_{\max} de lopinavir ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	La copii trebuie luată în considerare creșterea dozei de lopinavir/ritonavir la 300/75 mg/m ² de două ori pe zi administrată împreună cu alimente, atunci când se administrează concomitent cu Viramune, mai ales la pacienții la care se suspectează scăderea sensibilității la lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg de două ori pe zi	<p>ASC a ritonavir-ului ↔ 0,92 (0,79-1,07) C_{\min} de ritonavir ↔ 0,93 (0,76-1,14) C_{\max} de ritonavir ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapină: Administrarea concomitentă de ritonavir nu determină modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de nevirapină.</p>	Ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Saquinavir/ritonavir	Datele limitate disponibile cu privire la administrarea concomitentă de saquinavir capsule gelatinoase moi,și	Saquinavir/ritonavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	ritonavir, nu sugerează nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între saquinavir administrat concomitent cu ritonavir și nevirapină.	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg de două ori pe zi	Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentelor. Datele limitate, disponibile dintr-un studiu de fază IIa cu pacienți infectați cu HIV, au evidențiat o scădere ne semnificativă din punct de vedere clinic de 20% a C_{min} a TPV.	Tipranavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI PRIMARI		
Enfuvirtidă	Datorită căii de metabolizare, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între enfuvirtidă și nevirapină	Enfuvirtida și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Maraviroc 300 mg o dată pe zi	ASC a maraviroc-ului \leftrightarrow 1,01 (0,6-1,55) C_{min} de maraviroc ND C_{max} de maraviroc \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) comparativ cu valorile anterioare Concentrațiile de nevirapină nu sunt măsurate, nu sunt de așteptat efecte.	Maraviroc și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI AI INTEGRAZEI		
Elvitegravir/cobicistat	Interacțiunea nu a fost studiată. Cobicistat, un inhibitor al citocromului P450 3A inhibă semnificativ enzimele hepatice, precum și alte căi metabolice. Prin urmare, administrarea concomitentă ar duce probabil la niveluri plasmatiche modificate de cobicistat și Viramune.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viramune cu elvitegravir în combinație cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile date clinice. Având în vedere calea de metabolizare a raltegravirului nu sunt de așteptat interacțiuni.	Raltegravir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	ASC a claritromicinei \downarrow 0,69 (0,62-0,76) C_{min} a claritromicinei \downarrow 0,44 (0,30-0,64) C_{max} a claritromicinei \downarrow 0,77 (0,69-0,86)	Expunerea la claritromicină a fost scăzută semnificativ, iar expunerea metabolitului 14-OH a crescut. Deoarece activitatea metabolitului activ al claritromicinei împotriva complexului intracelular al <i>mycobacterium avium</i> a scăzut, toate activitățile împotriva acestui microorganism patogen pot fi

	<p>ASC a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 0 (0,68-1,49) C_{max} a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>ASC a nevirapinei ↑ 1,26 C_{min} a nevirapinei ↑ 1,28 C_{max} a nevirapinei ↑ 1,24 comparativ cu valorile anterioare.</p>	<p>modificate. Trebuie luată în considerare o terapie alternativă la claritromicină, cum ar fi azitromicină. Se recomandă monitorizarea atentă a modificărilor hepatice.</p>
<p>Rifabutină 150 sau 300 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a rifabutinei ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} a rifabutinei ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} a rifabutinei ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>ASC a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>A fost raportată o creștere nesemnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului aparent al nevirapinei (cu 9%) comparativ cu date farmacocinetice anterioare.</p>	<p>Nu se observă niciun efect semnificativ asupra principalilor parametrii farmacocinetici ai rifabutinei și Viramune. Rifabutină și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Cu toate acestea, din cauza variabilității interindividuale mari, unii pacienți pot prezenta creșteri ale concentrațiilor în cazul expunerii la rifabutină și pot prezenta un risc crescut de intoxicație la rifabutină. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție.</p>
<p>Rifampicină 600 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a rifampicinei ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{min} a rifampicinei ND C_{max} a rifampicinei ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>ASC a nevirapinei ↓ 0,42 C_{min} a nevirapinei ↓ 0,32 C_{max} a nevirapinei ↓ 0,50 comparativ cu datele anterioare.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a rifampicinei și Viramune (vezi pct. 4.4). Medicii care trebuie să trateze pacienți infectați concomitent și cu tuberculoză, și a căror schemă de tratament conține Viramune, pot lua în considerare înlocuirea acestuia cu rifabutină.</p>
ANTIFUNGICE		
<p>Fluconazol 200 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a fluconazolului ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} de fluconazol ↔ 0,93 (0,86-1,01) C_{max} de fluconazol ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expunerea la nevirapină: ↑100% în comparație cu datele anterioare, în care a fost administrată doar nevirapina.</p>	<p>Din cauza riscului crescut de expunere la Viramune, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență, iar pacienții trebuie monitorizați atent.</p>
<p>Itraconazol 200 mg o dată pe zi</p>	<p>ASC a itraconazol-ului ↓ 0,39 C_{min} de itraconazol ↓ 0,13 C_{max} de itraconazol ↓ 0,62</p>	<p>Atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent, trebuie luată în considerare creșterea dozei de itraconazol.</p>

	Nevirapină: nu a apărut o diferență semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai nevirapinei.	
Ketoconazol 400 mg o dată pe zi	ASC a ketoconazol-ului ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} de ketoconazol ND C _{max} de ketoconazol ↓ 0,56 (0,42-0,73) Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei: ↑ 1,15-1,28 comparativ cu datele anterioare.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de ketoconazol și Viramune (vezi pct. 4.4)..
ANTIVIRALE PENTRU HEPATITA CRONICĂ B SAU C		
Adefovir	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Adefovir nu influențează niciunul dintre izomerii CYP comuni cunoscuți ca fiind implicați în metabolismul medicamentos uman și care sunt excretați pe cale renală. Nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă clinic.	Adefovir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Entecavir	Entecavir nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a entecavir, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Entecavir și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Interferoni (pegilat interferon alfa 2a și alfa 2b)	Interferonii nu prezintă efecte cunoscute asupra CYP 3A4 sau 2B6. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Interferonii și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Ribavirin	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Ribavirin nu inhibă enzimele citocromului P450, și studiile de toxicitate nu au dovedit faptul că ribavirin induce enzimele hepatice. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Ribavirin și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

Telbivudină	Telbivudina nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a telbivudinei, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Telbivudina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTIACIDE		
Cimetidină	Cimetidină: nu se observă niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai cimetidinei C_{min} a nevirapinei ↑ 1,07	Cimetidina și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTITROMBOTICE		
Warfarină	Interacțiunea între nevirapină și medicamentul antitrombotic warfarină este complexă, cu potențial de creștere și scădere a timpului de coagulare atunci când sunt administrate concomitent.	Este necesară monitorizarea atentă a activității anticoagulante.
CONTRACEPTIVE		
Acetat de medroxiprogesteron depot (AMPD) 150 mg la interval de 3 luni	ASC a AMPD ↔ C_{max} a AMPD ↔ C_{min} a AMPD ↔ Nevirapină ASC ↑ 1,20 Nevirapină C_{max} ↑ 1,20	Administrarea concomitentă de Viramune nu influențează efectul de inhibare a ovulației al AMPD. AMPD și Viramune pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Etinil estradiol (EE) 0,035 mg	ASC a EE ↓ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} de EE ND C_{max} de EE ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Contraceptivele orale hormonale nu trebuie utilizate ca unică metodă contraceptivă de către femeile care utilizează Viramune (vezi pct. 4.4). Dozele corespunzătoare de contraceptive hormonale (orale, sau alte forme de administrare) altele decât AMPD în asociere cu Viramune, nu au fost stabilite din punct de vedere al siguranței și eficacității.
Noretindronă (NET) 1,0 mg (o dată pe zi)	ASC a NET ↓ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} a NET ND C_{max} a NET ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGEZICE/OPIOIDE		
Doza individuală de metadonă	ASC a metadonei ↓ 0,40 (0,31-0,51) C_{min} a metadonei ND C_{max} a metadonei ↓ 0,58 (0,50- 0,67)	Pacienții tratați cu metadonă, care încep tratamentul cu Viramune, trebuie monitorizați pentru evidențierea sevrajului, iar doza de metadonă trebuie ajustată corespunzător.
MEDICAMENTE DIN PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare	Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot scădea dacă se administrează concomitent medicamente din plante medicinale	Medicamentele din plante medicinale pe bază de sunătoare nu trebuie administrate concomitent cu Viramune (vezi pct. 4.3). Dacă un

	<p>pe bază de sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>). Aceasta se datorează inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului și/sau a proteinelor de transport de către sunătoare.</p>	<p>pacient utilizează deja sunătoare, trebuie verificate concentrațiile plasmatiche ale nevirapinei și încărcătura virală posibilă și trebuie întreruptă administrarea de sunătoare. Concentrațiile plasmatiche ale nevirapinei pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Viramune. Efectul de inducție enzimatică poate persista pentru cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.</p>
--	--	---

Alte informații:

Metaboliții nevirapinei: Studiile utilizând microzomi din celule hepatice umane au indicat că formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei nu a fost afectată de prezența dapsoni, rifabutinei, rifampicinei sau trimetoprim/ sulfametoxazolului. Ketoconazolul și eritromicina inhibă semnificativ formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive orale drept metodă unică/exclusivă de contracepție, deoarece nevirapina poate scădea concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele disponibile în prezent cu privire la gravide nu indică apariția malformațiilor sau a toxicității fetoneonatale. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la femele gestante de șobolan și iepure nu s-au observat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). La gravide nu există studii adecvate și bine controlate. Se vor lua măsuri de precauție dacă se va prescrie nevirapină la gravide (vezi pct. 4.4). Deoarece hepatotoxicitatea apare mai frecvent la femeile care au numărul de celule CD4 mai mare de 250 celule/mm³ cu concentrații plasmatiche detectabile de ARN HIV-1 (50 sau mai multe copii/ml) acest lucru trebuie avut în vedere în momentul în care se ia o decizie terapeutică (vezi pct. 4.4). Nu există suficiente dovezi care să ateste că absența riscului crescut de hepatotoxicitate, observat la inițierea terapiei cu nevirapină la femeile care au mai fost tratate și care prezintă încărcătură virală plasmatică nedetectată (mai puțin de 50 copii/ml ale HIV-1) și numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ se aplică și la gravide. Toate studiile randomizate asupra acestei probleme au exclus gravidele, acestea fiind slab reprezentate atât în studiile de cohortă cât și în metaanalize.

Alăptarea

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

În studiile privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere s-a observat afectarea fertilității la șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii specifice privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați că, în timpul terapiei cu nevirapină, pot prezenta reacții adverse, precum ar fi fatigabilitate. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje. Dacă pacienții prezintă fatigabilitate, ei ar trebui să evite astfel de activități periculoase, cum sunt conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate administrării de Viramune comprimate cu eliberare prelungită la pacienți naivi/care nu au mai fost tratați anterior (inclusiv la administrarea de forme farmaceutice cu eliberare imediată în perioada de inițiere) în studiul clinic 1100.1486 (VERxVE) au fost erupții cutanate tranzitorii, greață, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, cefalee, fatigabilitate, hepatită, dureri abdominale, diaree și febră. Nu au fost raportate reacții adverse noi pentru Viramune comprimate cu eliberare prelungită care să nu fi fost raportate anterior pentru Viramune comprimate cu eliberare imediată și suspensie orală.

Experiența după punerea pe piață a nevirapinei a arătat că cele mai grave reacții adverse sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, hepatite grave/insuficiență hepatică gravă și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutanată cu simptome constituționale cum sunt febră, artralgiile, mialgiile și limfadenopatie, plus afectări viscerale, cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse care pot fi datorate administrării de Viramune comprimate cu eliberare prelungită. Frecvențele prezentate mai jos se bazează pe incidențele neprelucrate ale raportării incidenței reacțiilor adverse observate la administrarea de Viramune cu eliberare imediată (perioada de inițiere, Tabelul 1) și Viramune comprimate cu eliberare prelungită (faza randomizată / de întreținere, Tabelul 2) la grupurile participante în studiul clinic 1100.1486 cuprinzând 1.068 pacienți tratați cu Viramune pe un tratament de fond cu tenofovir/emtricitaină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Perioada de inițiere cu Viramune forme farmaceutice cu eliberare imediată

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente	granulocitopenie
Rare	anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice, angioedem, urticarie), reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, reacție anafilactică
---------------------	---

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente	cefalee
-----------	---------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente durere abdominală, greață, diaree
Mai puțin frecvente vărsături

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente icter, hepatită fulminantă (care poate fi letală)
Rare hepatită (inclusiv hepatotoxicitate severă și care pune viața în pericol) (0,09%)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente erupții cutanate tranzitorii (6,7%)
Mai puțin frecvente sindrom Stevens Johnson / necroliză epidermică toxică (care poate fi letală) (0,2%), angioedem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente artralgie, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente fatigabilitate, pirexie

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente valori anormale ale testelor funcționale hepatice (concentrații plasmatice crescute ale alanin-aminotransferazei, concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor,, concentrații plasmatice crescute ale aspartat-aminotransferazei, concentrații plasmatice crescute ale ale gamma-glutamil transferazei, concentrații plasmatice crescute ale ale enzimelor hepatice, hipertransaminazemie concentrații plasmatice scăzute ale fosfaților, tensiune arterială crescută.

Tabelul 2: Faza de întreținere cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente anemie, granulocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice, angioedem, urticarie), reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, reacție anafilactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente cefalee

Tulburări gastrointestinale

Frecvente durere abdominală, greață, vărsături, diaree

Tulburări hepatobiliare

Frecvente hepatită (inclusiv hepatotoxicitate severă și care pune viața în pericol) (1,6%)

Mai puțin frecvente icter, hepatită fulminantă (care poate fi letală)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente erupții tranzitorii (5,7%)

Mai puțin frecvente sindrom Stevens Johnson / necroliză epidermică toxică (care poate fi letală) (0,6%), angioedem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente artralgie, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente fatigabilitate

Mai puțin frecvente pirexie

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente valori anormale ale testelor funcționale hepatice (concentrații plasmatică crescute ale alanin-aminotransferazei, concentrații plasmatică crescute ale transaminazelor, concentrații plasmatică crescute ale aspartat-aminotransferazei, concentrații plasmatică crescute ale gamma-glutamyl transferazei, concentrații plasmatică crescute ale enzimelor hepatice, hipertransaminazemie), concentrații plasmatică scăzute ale fosfaților, tensiune arterială crescută.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Următoarele reacții adverse au fost identificate în alte studii cu nevirapină sau în cadrul supravegherii după punerea pe piață, dar nu a fost observată în cadrul studiului clinic randomizat, controlat 1100.1486. Deoarece, în timpul fazei de inițiere cu Viramune cu eliberare imediată, granulocitopenia, reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice, reacția anafilactică, icterul, hepatita fulminantă (care poate fi fatală), urticaria, concentrații plasmatică scăzute ale fosfaților și tensiune arterială crescută nu au fost observate în studiul clinic 1100.1486, categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic bazat pe numărul total de pacienți expuși la nevirapină cu eliberare imediată în perioada de inițiere a studiului clinic randomizat, controlat 1100.1486 (n= 1,068).

Similar, în perioada de menținere a tratamentului cu Viramune cu eliberare prelungită, deoarece anemia, granulocitopenia, reacția anafilactică, icterul, sindromul Stevens -Johnson / necroliză epidermică toxică (care poate fi letală), angioedem concentrații plasmatică scăzute ale fosfaților și tensiune arterială crescută nu au fost observate în studiul clinic 1100.1486, categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic bazat pe numărul total de pacienți expuși la nevirapină cu eliberare prelungită în perioada de menținere a studiului clinic randomizat, controlat 1100.1486 (n= 505).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

De asemenea, au fost raportate următoarele reacții adverse când nevirapina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale: pancreatită, neuropatie periferică și trombocitopenie. Aceste reacții adverse sunt, de obicei, asociate cu altmedicamente antiretrovirale și poate fi de așteptat să apară când nevirapina este utilizată în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste reacții adverse să se datoreze tratamentului cu nevirapină. Rareori au fost raportate cazuri de insuficiență hepato – renală.

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență avansată la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale (vezi ct. 4.4). De asemenea au fost raportate afecțiuni autoimune (ca de exemplu boala Graves și hepatita autoimună) care au apărut în timpul instituirii reactivării autoimune; cu toate acestea, timpul raportat de la debut este mai variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză: au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cea mai frecventă reacție adversă clinică a nevirapinei este erupția tranzitorie. Tipurile de erupții cutanate sunt de o regulă bice erupții cutanate eritematoase maculo-papulare ușoare până la moderate, cu sau fără prurit, localizate pe trunchi, față și extremități. S-a raportat hipersensibilitate (reacție anafilactică, angioedem și urticarie). Erupțiile cutanate apar singure sau în contextul reacției adverse cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutană cu simptome constituționale, cum sunt febră, artralgii, mialgii și limfadenopatie plus afectări viscerale cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală.

Reacții cutanate severe și care pun viața în pericol au apărut la pacienții tratați cu nevirapină, incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). S-au raportat cazuri letale de NET, SSJ și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice. Majoritatea formelor severe de erupții cutanate au apărut în primele 6 săptămâni de tratament și unele au necesitat spitalizare, iar un pacient a necesitat intervenție chirurgicală (vezi pct. 4.4).

În studiul clinic 1100.1486 (VERxVE), la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat, în perioada de inițiere o doză de Viramune 200 mg cu eliberare imediată o dată pe zi timp de 14 zile (n=1068) și apoi au fost repartizați randomizat să li se administreze fie Viramune 200 mg cu eliberare imediată de două ori pe zi, fie Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi. Tuturor pacienților li s-a administrat ca tratament de fond tenofovir + emtricitabină. Datele de siguranță includ toate vizitele pacienților până la data când ultimul pacient a finalizat săptămâna 144 a studiului clinic. Aceasta include, de asemenea, date de siguranță pentru vizitele pacienților din extensia deschisă a studiului clinic de după săptămâna 144 (care dintre pacienți din fiecare grup de terapie care au finalizat faza oarbă de 144 săptămâni a studiului pot participa). Erupția cutanată tranzitorie severă sau care pune viața în pericol considerată asociată terapiei cu nevirapină a fost raportată la 1,1% dintre pacienții din grupurile de tratament cu Viramune cu eliberare imediată. Erupția cutanată tranzitorie severă a fost raportată la 1,4% și 0,2% dintre pacienții din grupurile de tratament cu Viramune cu eliberare imediată și respectiv Viramune comprimate cu eliberare prelungită în timpul fazei de randomizare. În timpul fazei de randomizare a acestui studiu nu au fost raportate erupții cutanate tranzitorii care pun viața în pericol (de grad 4) considerate ca fiind legate de Viramune. În studiul clinic, au fost raportate șase cazuri de sindrom Stevens-Johnson, dintre toate unul apărând în primele 30 zile ale tratamentului cu nevirapină.

În studiul clinic 1100.1526 (TRANxITION), pacienți tratați cu Viramune 200 mg cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi timp de cel puțin 18 săptămâni, au fost repartizați randomizat să li se administreze fie Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită (n=295), fie să rămână la terapia cu Viramune cu eliberare imediată (n=148). În acest studiu, nu au fost raportate erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 sau 4, în nici unul dintre grupurile de tratament.

Tulburări hepatobiliare

Cele mai frecvente anomalii ale testelor de laborator observate sunt creșterile valorilor testelor funcționale hepatice (TFH), incluzând ALAT, ASAT, GGT, bilirubina totală și fosfataza alcalină.

Creșterile asimptomatice ale valorilor GGT sunt cele mai frecvente. S-au raportat cazuri de icter. La pacienții tratați cu nevirapină s-au raportat cazuri de hepatită (hepatotoxicitate severă și care a pus în pericol viața, incluzând cazuri letale de hepatită fulminantă). Cel mai bun semn care anunță un eveniment hepatic grav, a fost reprezentat de valorile crescute ale testelor funcționale hepatice comparativ cu valorile inițiale. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

În studiul clinic 1100.1486 (VERxVE), la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat, în perioada de inițiere Viramune 200 mg cu eliberare imediată o dată pe zi timp de 14 zile și apoi au fost

repartizați randomizat să li se administreze fie Viramune 200 mg cu eliberare imediată de două ori pe zi, fie Viramune 400 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi. Tuturor pacienților li s-a administrat ca tratament de fond tenofovir + emtricitabină. Numărul mediu de limfocite CD4 al pacienților la includerea în studiu a fost <250 celule pe mm³ la femei și <400 celule pe mm³ la bărbați. În acest studiu, au fost colectate prospectiv date privind posibilele simptome hepatice. Datele de siguranță includ toate vizitele pacienților, până la data finalizării celor 144 săptămâni pentru ultimul pacient din studiu. Incidența evenimentelor hepatice simptomatice a fost de 0,5% în timpul perioadei de inițiere cu Viramune cu eliberare imediată. După perioada de inițiere, incidența evenimentelor hepatice simptomatice a fost de 2,4% în grupul de tratament cu Viramune cu eliberare imediată și de 1,6% la grupul de tratament cu Viramune cu eliberare prelungită. În ansamblu, incidența evenimentelor hepatice simptomatice a fost comparabilă între bărbații și femeile incluși în studiul VERxVE.

În studiul clinic 1100.1526 (TRANxITION), nu au fost raportate evenimente hepatice de gradul 3 sau 4, în niciunul dintre grupurile de tratament.

Copii și adolescenți

Bazându-se pe experiența clinică cu Viramune comprimate cu eliberare imediată și suspensie orală la 361 copii și adolescenți, în majoritate tratați cu tratament asociat cu ZDV sau/și ddI, cele mai frecvente evenimente adverse legate de nevirapină raportate au fost similare cu cele observate la adulți. Granulocitopenia a fost mai frecvent observată la copii. În cadrul unui studiu clinic deschis (ACTG 180) granulocitopenia, apărută ca interacțiune medicamentoasă, a apărut la 5/37 (13,5%) dintre pacienți. În ACTG 245, un studiu dublu-orb, controlat placebo, frecvența cazurilor de granulocitoză gravă, legate de administrarea medicamentului a fost de 5/305 (1,6%). La acest grup de pacienți s-au raportat cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson sau un sindrom de tranziție Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu nevirapină. S-au raportat cazuri de supradozaj cu Viramune cu eliberare imediată la doze cuprinse între 800 – 6000 mg pe zi, pentru o perioadă de până la 15 zile. Pacienții au prezentat edem, eritem nodos, oboseală, febră, cefalee, insomnie, greață, infiltrate pulmonare, erupții cutanate, vertij, vărsături, creșterea valorilor transaminazelor și scăderea greutatei. Toate aceste efecte se ameliorează în momentul în care se întrerupe tratamentul cu nevirapină.

Copii și adolescenți

A fost raportat un caz de supradozaj accidental masiv în cazul unui nou-născut. Doza ingerată a fost de 40 ori doza recomandată de 2 mg/kg și zi. Au fost observate neutropenie ușoară, izolată și hiperlactatemie, care au dispărut spontan în interval de o săptămână fără complicații clinice. Un an mai târziu dezvoltarea copilului a rămas normală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AG01.

Mecanism de acțiune

Nevirapina este un INNRT al HIV-1. Nevirapina este un inhibitor necompetitiv al HIV-1 revers transcriptazei, dar nu are un efect inhibitor semnificativ din punct de vedere biologic asupra HIV-2 revers transcriptazei sau asupra ADN polimerazelor eucariote α , β , γ , sau δ .

Activitatea antivirală *in vitro*

Nevirapina are o valoare mediană CI_{50} (concentrație inhibitorie 50) de 63 nM comparativ cu o varietate de izolate HIV-1 de grup M, de subtipurile A, B, C, D, F, G și H și formele circulante recombinante (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG și CRF12_BF replicate pe celule renale 293 embrionare umane. Într-o varietate de 2923 izolate clinic HIV-1, între care predomină subtipul B, valoarea mediană CI_{50} a fost 90nM. Valori similare CI_{50} au fost obținute când a fost măsurată activitatea antivirală a nevirapinei pe celule mononucleare din sânge periferic, macrofage derivate din monocite sau linii de celule limfoblastice. Nevirapina nu are activitate antivirală *in vitro* față de izolatele HIV-1 din grupul O sau față de izolatele HIV-2.

Nevirapina în asociere cu efavirenz prezintă o puternică activitate antagonistă anti-HIV-1 *in vitro* (vezi pct. 4.5) și a potențat antagonismul inhibitorului de protează ritonavir sau al inhibitorului de fuziune enfuvirtidă. Nevirapina în asociere cu inhibitorii de protează amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir și tipranavir, și cu INRT abacavir, didanozidă, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir și zidovudină, potențează activitatea sinergică anti HIV-1. Activitatea anti-HIV-1 a nevirapinei a fost antagonizată *in vitro* de medicamentul anti-VHB adefovir și de medicamentul anti-VHC ribavirin.

Rezistență

În culturi de celule, izolatele HIV-1 prezintă o sensibilitate scăzută (de 100 - 250 ori) la nevirapină. Analize genotipice au demonstrat existența mutațiilor Y181C și/sau V106A ale genei RT a HIV-1, în funcție de tulpina virusului și de linia de celule utilizată. Timpul de apariție al rezistenței la nevirapină în culturile de celule nu a fost modificat atunci când nevirapina a fost utilizată împreună cu alți câțiva INNRT.

Analizele genotipice pe tulpinile izolate de la pacienții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care au prezentat eșec virologic (n=71) după ce li s-a administrat nevirapină o dată pe zi (n=25) sau de două ori pe zi (n=46) în asociere cu lamivudină și stavudină timp de 48 săptămâni, au arătat că tulpinile izolate de la 8/25 pacienți și respectiv 23/46 pacienți, au avut una sau mai multe dintre următoarele substituții asociate cu rezistență la INNRT: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L și M230L.

Analiza genotipică a fost efectuată pe tulpini izolate de la 86 pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, care au întrerupt studiul VERxVE (1100.1486) după ce au prezentat eșec virologic (recădere, răspuns parțial) sau ca urmare a unei reacții adverse sau care au avut o creștere tranzitorie a încărcăturii virale pe timpul derulării studiului. Analiza acestor mostre prelevate de pacienți tratați cu Viramune cu eliberare imediată de două ori pe zi sau cu Viramune cu eliberare prelungită o dată pe zi, în asociere cu tenofovir și emtricitabină, au arătat că tulpinile izolate de la 50 pacienți au prezentat mutații asociate cu rezistența previzibile la o schemă terapeutică pe bază de nevirapină. Dintre acești 50 pacienți, 28 au dezvoltat rezistență la efavirenz și 39 au dezvoltat rezistență la etravirină (cea mai frecventă mutație asociată cu apariția rezistenței fiind Y181C). Nu au fost observate diferențe în funcție de forma farmaceutică administrată (cu eliberare imediată administrată de două ori pe zi sau cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi).

Mutațiile observate la ieșirea din studiu au fost cele previzibile în cazul regimului terapeutic pe bază de nevirapină. Au fost observate două substituții noi la nivelul codonilor, asociate anterior cu rezistență la

nevirapină: un pacient cu Y181I în grupul de tratament cu Viramune cu eliberare prelungită și un pacient cu Y188N în grupul de tratament cu Viramune cu eliberare imediată; rezistența la nevirapină a fost confirmată de fenotip.

Rezistență încrucișată

In vitro s-a observat apariția rapidă a tulpinilor de HIV care prezintă rezistență încrucișată la INNRT. După eșecul virologic la nevirapină, este de așteptat apariția rezistenței încrucișate la efavirenz. În funcție de rezultatele testelor de rezistență poate fi administrat ulterior un tratament care să conțină etravirină. Rezistența încrucișată între nevirapină și alți inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV sau inhibitori de intrare HIV este puțin probabilă deoarece enzimele țintă implicate sunt diferite. În mod similar, potențialul unei rezistențe încrucișate între nevirapină și INRT este redus deoarece moleculele au diferite locuri de legare de revers transcriptază.

Rezultate clinice

Viramune a fost evaluat atât la pacienții netratați anterior, cât și la pacienții tratați anterior.

Studii clinice cu comprimate cu eliberare prelungită

Eficacitate clinică a Viramune comprimate cu eliberare prelungită se bazează pe datele obținute timp de 48 săptămâni dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, double-dummy de fază III (VERxVE – studiul 1100.1486), la pacienți netratați anterior și datele obținute timp de 24 săptămâni dintr-un studiu randomizat, deschis, la pacienți care au trecut de la terapia cu Viramune comprimate cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi, la Viramune comprimate cu eliberare prelungită administrat o dată pe zi (TRANxITION – studiul 1100.152).

Pacienți netratați anterior

VERxVE (studiul 1100.1486) este un studiu de fază III, în care la pacienții netratați anterior s-a administrat Viramune 200 mg cu eliberare imediată o dată pe zi timp de 14 zile și apoi, au fost repartizați, randomizat să li se administreze Viramune 200 mg cu eliberare imediată de două ori pe zi, fie Viramune 400 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi. Toți pacienții au fost tratați cu tenofovir + emtricitabină, ca tratament de fond. Randomizarea a fost stratificată în funcție de valorile determinate ale ARN HIV-1 ($\leq 100,000$ copii pe ml și $> 100,000$ copii pe ml). Caracteristicile demografice selectate și parametrii inițiali legați de boală sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Caracteristici demografice și parametrii inițiali legați de boală în studiul 1100.1486

	Viramune cu eliberare imediată n=508*	Viramune cu eliberare prelungită n=505
Sexul		
- Bărbați	85%	85%
- Femei	15%	15%
Rasă		
- Albi/caucazieni	74%	77%
- Pacienți de culoare	22%	19%
- Asiatici	3%	3%
- Altele**	1%	2%
Regiune		
-America de Nord	30%	28%
-Europa	50%	51%
-America Latină	10%	12%
- Africa	11%	10%
Valori inițiale ale ARN HIV-1 (log₁₀ copii pe ml) în plasmă		
- Medie (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100,000	66%	67%
- >100,000	34%	33%
Numărul inițial de celule limfocite CD4 (celule pe mm³)		
- Medie (SD)	228 (86)	230 (81)
Subtip HIV-1		
- B	71%	75%
- Non-B	29%	24%

* Include 2 pacienți care au fost repartizați randomizat, dar nu au fost niciodată tratați cu medicație de tip orb.

** Include indieni americani/ nativi din Alaska și din insulele Hawaii/Pacific.

Tabelul 2 prezintă rezultatele la săptămâna 48 ale studiului VERxVE (1100.1486). Aceste rezultate includ toți pacienții care au fost repartizați randomizat după perioada de inițiere de 14 zile cu Viramune cu eliberare imediată și la care s-a administrat cel puțin o doză de medicație de studiu de tip orb.

Tabelul 2: Rezultatele înregistrate la săptămâna a 48-a din studiul 1100.1486*

	Viramune cu eliberare imediată n=506	Viramune cu eliberare prelungită n=505
Răspuns virologic (ARN HIV-1 <50 copii pe ml)	75,9%	81,0%
Eșec virologic	5,9%	3,2%
- Fără nici o scădere a încărcăturii virale până la săptămâna a 48-a	2,6%	1,0%
- Recădere	3,4%	2,2%
Medicația de studiu întreruptă înainte de săptămâna a 48-a	18,2%	15,8%
- Deces	0,6%	0,2%
- Evenimente adverse	8,3%	6,3%
- Altele**	9,3%	9,4%

* Include pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul de tip orb după repartizarea randomizată. Au fost excluși pacienții care au întrerupt tratamentul în perioada de inițiere.

** Include pierderea din urmărire, retrageri consimțite, absența complianței, absența eficacității, sarcină și altele.

La săptămâna a 48-a, media modificării numărului inițial de celule limfocite CD4 a fost de 184 celule/mm³ și de 197 celule / mm³ în grupurile de tratament cu Viramune cu eliberare imediată și, respectiv, Viramune cu eliberare prelungită.

Tabelul 3 prezintă rezultatele la săptămâna 48 din studiul 1100.1486 (după repartizarea randomizată) în funcție de încărcătura virală inițială.

Tabelule 3: Rezultatele la săptămâna 48 în studiul 1100.1486 în funcție de încărcătura virală inițială*

	Număr cu răspuns/număr total number (%)		Diferențe în % (95% ÎI)
	Viramune cu eliberare imediată	Viramune cu eliberare prelungită	
Concentrații plasmatice inițiale ale stratului încărcăturii virale HIV-1 (copii/ml)			
- ≤ 100.000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100.000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Total	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Include pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul de tip orb după repartizarea randomizată. Au fost excluși pacienții care au întrerupt tratamentul în perioada de inițiere.

** Pe baza statisticii Cochran cu corecția continuității de calculare a variației

Procentul total de răspuns la tratament, observat în studul 1100.1486 (inclusiv perioada de inițiere), indiferent de formularea farmaceutică este de $793/1.068 = 74,3\%$. Numitorul 1068 include 55 pacienți care au întrerupt tratamentul în timpul perioadei de inițiere, cât și doi pacienți care au fost repartizați randomizat, dar care nu au fost niciodată tratați cu doze randomizate. Numărătorul 793 reprezintă numărul de pacienți care au răspuns la tratament până la săptămâna 48 (384 din grupul cu eliberare imediată și 409 din grupul cu eliberare prelungită).

Lipide, modificări față de concentrațiile inițiale

Modificările față de concentrațiile inițiale ale lipidelor în condiții de repaus alimentar sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezumat al determinărilor de laborator al concentrațiilor lipidelor la momentul inițial (screening) și la săptămâna 48 din studiul 1100.1486

	Viramune cu eliberare imediată			Viramune cu eliberare prelungită		
	Valori inițiale (medie) n=503	Săptămâ na a 48-a (medie) n=407	Modific are procent uală* n=406	Valori inițiale (medie) n=505	Săptămâ na a 48-a (medie) n=419	Modifica re procent uală 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
Colesterolemie totală (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Colesterolemie total /HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceride (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Modificarea procentuală reprezintă valoarea mediană a modificărilor la același pacient testat față de valorile inițiale și cele din săptămâna 48- și nu reprezintă o simplă diferență între media valorilor inițiale și, a valorilor la săptămâna a 48-a.

Pacienți care schimbă tratamentul de la Viramune cu eliberare imediată la Viramune cu eliberare prelungită

TRANxITION (studiul 1100.1526) este un studiu de fază III care a evaluat siguranța și activitatea antivirală la pacienți care au schimbat tratamentul de la Viramune cu eliberare imediată la Viramune cu eliberare prelungită. În acest studiu deschis, 443 pacienți aflați deja sub o tratament antiviral care include Viramune 200 mg cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi și cu valori ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml au fost repartizați randomizat în raport de 2:1 la Viramune 400 mg cu eliberare prelungită administrat o dată pe zi sau la Viramune 200 mg cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi. Aproximativ jumătate dintre pacienți erau tratați cu tenofovir+emtricitabină, ca tratament de fond, iar la restul pacienților s-a administrat sulfat de abacavir+lamivudină sau zidovudină+lamivudină. Aproximativ jumătate dintre pacienți au fost tratați anterior cu Viramune cu eliberare imediată cel puțin 3 ani înainte de a fi incluși în studiul 1100.1526.

La 24 săptămâni după repartizarea randomizată în studiul TRANxITION, 92,6% și respectiv 93,6% dintre pacienții tratați cu Viramune 200 mg cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi și, respectiv, cu Viramune 400 mg cu eliberare prelungită administrat o dată pe zi, au avut în continuare valori ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

Copii și adolescenți

Rezultatele analizei studiului clinic de 48 săptămâni din Africa de Sud BI 1100.1368 confirmă că dozele de nevirapină de 4/7 mg/kg și 150 mg/m² administrate la grupurile de copii și adolescenți netratați anterior au fost bine tolerate și eficiente. În ambele grupuri de tratament, s-a observat o îmbunătățire marcată a procentului de celule CD4+ după 48 de săptămâni. De asemenea, ambele scheme terapeutice au fost eficiente în reducerea încărcăturii virale. În acest studiu de 48 săptămâni nu s-au observat date de siguranță neașteptate la nici unul dintre grupurile de tratament studiate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Parametrii farmacocinetici ai nevirapinei au fost studiați într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (studiul 1100.1485) de Viramune cu eliberare prelungită la 17 voluntari sănătoși. Biodisponibilitatea relativă a nevirapinei atunci când a fost administrată ca doză unică de Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită, față de două comprimate Viramune 200 mg cu eliberare imediată, a fost de aproximativ 75%. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime a nevirapinei a fost de 2060 ng/ml măsurat la o medie de 24,5 ore după administrarea de Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită.

De asemenea, parametrii farmacocinetici ai Viramune cu eliberare prelungită au fost studiați într-un studiu farmacocinetic cu doze repetate (studiul 1100.1489) la 24 pacienți infectați cu HIV-1, care au schimbat tratamentul cronic cu Viramune cu eliberare imediată cu o tratament cu Viramune cu eliberare prelungită. $ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$ pentru nevirapină, măsurate după 19 zile de administrare în condiții de repaus alimentara a Viramune 400 g comprimate cu eliberare prelungită au fost de aproximativ 80% și, respectiv, 90% din $ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$ măsurate atunci când pacienții au fost tratați cu Viramune 200 mg comprimate cu eliberare imediată administrat de două aori pe zi. Media geometrică a $C_{min,ss}$ pentru nevirapinei a fost de 2.770 ng/ml.

Atunci când Viramune cu eliberare prelungită a fost administrat împreună cu alimente bogate în lipide, $ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$ pentru nevirapină au fost de aproximativ 94% și, respectiv, 98% din $ASC_{0-24,ss}$ și $C_{min,ss}$ măsurate la pacienți la care s-a administrat Viramune comprimate cu eliberare imediată. Diferențele în ceea ce privește profilul farmacocinetice ale nevirapinei, observate atunci când Viramune comprimate cu eliberare prelungită a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente bogate în grăsimi, nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Viramune comprimate cu eliberare prelungită poate fi administrat cu sau fără alimente.

Unii pacienți au raportat apariția în materiile fecale a unor resturi asemănătoare comprimatelor intacte. Pe baza datelor disponibile până în prezent nu a fost evidențiat că acest lucru ar afecta răspunsul terapeutic.

Distribuție: Nevirapina este lipofilă și este în principal neionizată la pH-ul fiziologic. După administrarea intravenoasă la adulți sănătoși, volumul aparent de distribuție (V_{dss}) al nevirapinei a fost de $1,21 \pm 0,09$ l/kg sugerând că nevirapina este distribuită larg în organismul uman. Nevirapina traversează rapid placentă și este găsită în lapte. Nevirapina la concentrații plasmatice cuprinse între 1 – 10 $\mu\text{g/ml}$ se leagă în proporție de aproximativ 60% de proteinele plasmatice. Concentrația nevirapinei în lichidul cefalorahidian la om ($n = 6$) a fost de 45% ($\pm 5\%$) din concentrația plasmatică; acest procent este aproximativ egal cu fracțiunea nelegată de proteinele plasmatice.

Metabolizare și eliminare: Studiile *in vivo* efectuate la om și studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că nevirapina este metabolizată masiv pe calea citocromului P450, în câțiva metaboliți hidroxilați. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani sugerează că metabolizarea oxidativă a nevirapinei este mediată în principal de izoenzimele citocromului P450 din grupa CYP3A deși alte izoenzime pot avea un rol secundar. Într-un studiu de masă echilibru/excreție la 8 voluntari sănătoși, de sex masculin cărora li s-a administrat doza de nevirapină de 200 mg de 2 ori pe zi până la starea de echilibru, urmată de o doză unică de 50 mg de ^{14}C – nevirapină, aproximativ $91,4 \pm 10,5$ % din doza marcată radioactiv a fost recuperată, calea urinară ($81,3 \pm 11,1$ %) reprezentând principala cale de excreție comparativ cu materiile fecale ($10,1 \pm 1,5\%$). Mai mult de 80% din radioactivitatea din urină a fost determinată de glucuronoconjugării metaboliților hidroxilați. Astfel, calea de metabolizare prin intermediul citocromului P450, glucuronoconjugarea și excreția urinară a metaboliților glucuronoconjugăți, reprezintă principala cale de metabolizare și de eliminare a nevirapinei la om. Numai o mică fracțiune ($< 5\%$) din radioactivitatea urinară (reprezentând < 3 % din doza totală) a fost formată din substanța inițială; prin urmare, excreția renală joacă un rol minor în eliminarea substanței inițiale.

Nevirapina a dovedit acțiune inductoare a enzimelor hepatice ale citocromului P450. Farmacocinetica autoinducției se caracterizează printr-o creștere de aproximativ 1,5-2 ori a clearance-ului oral aparent al nevirapinei, dacă tratamentul continuă de la o singură doză pe zi la 200-400 mg/zi pentru 2-4 săptămâni. De asemenea, autoinducția poate determina o scădere corespunzătoare a timpului de înjumătățire plasmatic terminal de la aproximativ 45 ore (doză unică) la aproximativ 25-30 ore după administrarea repetată de doze de 200-400 mg/zi.

Insuficiență renală: Farmacocinetica nevirapinei cu eliminare imediată administrată în doză unică a fost comparată la 23 pacienți cu disfuncție renală ușoară ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ ml/minut), moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut) sau severă ($\text{Clcr} < 30$ ml/minut), insuficiența renală sau boală renală în ultim stadiu (ESRD) necesitând dializă și 8 pacienți cu funcție renală normală ($\text{Clcr} > 80$ ml/minut). Insuficiența renală (ușoară, moderată sau severă) nu a determinat modificări semnificative ale farmacocineticii nevirapinei. Totuși, subiecții cu ESRD necesitând dializă au prezentat o reducere de 43,5% a ASC a nevirapinei după o perioadă de expunere de o săptămână. De asemenea, au fost determinate acumulări de hidroxi-metaboliți ai nevirapinei în plasmă. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea tratamentului cu nevirapină cu nevirapină comprimate cu eliberare imediată 200 mg în plus după fiecare dializă ar ajuta la compensarea efectelor dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Altfel, pacienți cu $\text{Clcr} \geq 20$ ml/minut nu necesită o ajustare a dozei de nevirapină. La copii și adolescenți cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă, ca după fiecare ședință de dializă, pacienților să li se administreze o doză suplimentară de Viramune suspensie orală sau comprimate cu eliberare imediată, reprezentând 50% din doza zilnică recomandată de Viramune suspensie orală sau comprimate cu eliberare imediată, care ar ajuta la compensarea efectelor dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Nu există studii privind administrarea de Viramune comprimate cu eliberare prelungită la pacienți cu insuficiență renală ; ca urmare, la acești pacienți trebuie administrat Viramune cu eliberare imediată.

Insuficiență hepatică: A fost efectuat un studiu la starea de echilibru pentru a măsura insuficiența hepatică, prin compararea a 46 pacienți cu fibroză hepatică ușoară ($n=17$: scor Ishak 1-2), moderată ($n=20$: scor Ishak 3-4) sau severă ($n=9$: scor Ishak 5-6, Child-Pugh A în 8 pct., nu se aplică pentru scorul Child-Pugh 1).

Pacienților din studiu li s-a administrat tratament antiretroviral conținând Viramune comprimate cu eliberare imediată 200 mg de două ori pe zi, cu cel puțin 6 săptămâni înainte de testarea farmacocinetică, cu o durată medie a tratamentului de 3,4 ani. În acest studiu, nu au apărut modificări în ceea ce privește profilul farmacocinetic după doze repetate al nevirapinei și al celor cinci metaboliți oxidativi.

Cu toate acestea, aproximativ 15% dintre acești pacienți cu fibroză hepatică au concentrațiile minime ale nevirapinei peste 9000 ng/ml (de 2 ori mai mare decât media uzuală a concentrației minime). Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție, în vederea evidențierii toxicității induse de medicament.

Într-un studiu farmacocinetic cu o doză unică de Viramune comprimate cu eliberare imediată 200 mg, la pacienți infectați cu HIV-negativ cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A, $n=6$; Child-Pugh B, $n=4$), o creștere semnificativă a ASC a nevirapinei a fost observată la un pacient Child-Pugh B cu ascită, ceea ce sugerează că pacienții cu agravare a funcției hepatice și ascită pot prezenta risc de acumulare a nevirapinei în circulația sistemică. Deoarece nevirapina își induce propriul metabolism la doze repetate, studiul cu doză unică poate să nu reflecteze impactul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii după doze repetate (vezi pct. 4.4). Nu există studii privind administrarea de Viramune comprimate cu eliberare prelungită la pacienți cu insuficiență hepatică; ca urmare, la acești pacienți trebuie administrat Viramune cu eliberare imediată.

Sex

În studiul multinațional 2NN, cu Viramune cu eliberare imediată grupul populațional farmacocinetic din substudiul de 1077 pacienți a fost format incluzând 391 femei. Pacienții femei au avut un clearance al nevirapinei mai mic cu 13,8% decât pacienții bărbați. Această diferență nu este considerantă relevantă din punct de vedere clinic. Deoarece nici greutatea corporală și nici indicele de masă corporală (IMC) nu au influențat clearance-ul nevirapinei, efectul asupra sexului nu poate fi explicat prin dimensiunea corporală.

În studiul 1100.1486, a fost evaluată influența sexului pacientului asupra farmacocineticii Viramune comprimate cu eliberare prelungită. Pacienții de sex feminin par să aibe concentrații mai mari (cu aproximativ 20-30%) înaintea administrării următoarei doze, atât în grupul de tratament, cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită, cât și în cel cu Viramune cu eliberare imediată.

Vârșnici

Profilul farmacocinetic al pacienților adulți infectați cu HIV-1, pare să nu se modifice în funcție de vârstă (cuprinsă între 18 -68 ani). Viramune nu a fost evaluat în mod deosebit la pacienții peste 65 ani. Pacienții de culoare (n=80/grup), incluși în studiul 1100.1486 au avut concentrații înaintea administrării următoarei doze cu aproximativ 30% mai mari decât ale pacienților caucazieni (250 -325 pacienți/grup), atât în grupul de tratament cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită, cât și în cel cu Viramune cu eliberare imediată, timp de 48 săptămâni în care s-au administrat 400 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Datele privind parametrii farmacocinetici ai nevirapinei au provenit din două surse majore: un studiu clinic de 48 săptămâni la copii și adolescenți din Africa de Sud (BI 1100.1368), incluzând 123 pacienți HIV-1 pozitivi, netratați anterior, cu vârste cuprinse între 3 luni și 16 ani; și o analiză consolidată a protocoalelor din cinci grupuri de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) incluzând 495 pacienți cu vârste între 14 zile și 19 ani.

Datele de farmacocinetică de la 33 pacienți (vârsta medie între 0,77 – 13,7 ani) dintr-un grup intensiv de selecție demonstrează că clearance-ul nevirapinei crește o dată cu creșterea vârstei, în concordanță cu creșterea suprafeței corporale. Administrarea dozei de 150 mg/m² de două ori pe zi (după perioada de inițiere de două săptămâni cu 150 mg/m² pe zi) produce o medie geometrică sau media concentrațiilor minime de nevirapină între 4 – 6 μg/ml (ca rezultat al datelor de la pacienții adulți). În plus, concentrațiile minime ale nevirapinei determinate prin cele două metode au fost comparabile.

Analiza consolidată a protocoalelor 245, 356, 366, 377 și 403 ale grupurilor de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) permit evaluarea copiilor cu vârstă mai mică de 3 luni (n=17) înrolați în aceste studii GSCSCA. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei s-au încadrat în intervalul valorilor observate la adulți și la restul populației formate din copii și adolescenți, dar variabilitatea interindividuală a fost mai mare, în special la grupul de vârstă de două luni.

Profilul farmacocinetic al Viramune comprimate cu eliberare prelungită au fost evaluate în studiul 1100.1518. La optzeci și cinci de pacienți (cu vârsta de 3 până la < 18 ani) s-au administrat doze de Viramune cu eliberare imediată, ajustate în funcție de greutatea corporală sau de aria suprafeței corporale, pentru o perioadă de minimum 18 săptămâni, iar apoi au fost trecuți pe Viramune comprimate cu eliberare prelungită (2 x 100 mg, 3 x 100 mg sau 1 x 400 mg o dată pe zi), în asociere cu alte antiretrovirale timp de 10 zile. Raporturile mediei geometrice observate între Viramune cu eliberare prelungită și Viramune cu eliberare imediată au fost ~90% pentru C_{min,ss} și AUC_{ss} cu 90% interval de încredere, cuprins între 80%-125%; raportul pentru C_{max,ss} a fost mai mic și în concordanță cu forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi. Media geometrică a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru înaintea administrării următoarei doze de Viramune comprimate cu eliberare prelungită în funcție de doză și de concentrațiile minime, au fost de 3,880 ng/ml, 3,310 ng/ml și 5,350 ng/ml la grupele de vârstă cuprinse între 3 până la <6 ani, 6 până <12 ani și, respectiv, 12 până <18 ani. În general, expunerea la

copii și adolescenți a fost similară cu cea observată la adulți tratați cu Viramune cu eliberare prelungită în studiul 1100.1486.

În studii de biodisponibilitate cu administrare de doze unice la grupuri paralele (studiile 1100.1517 și 1100.1531), administrarea de Viramune comprimate cu eliberare prelungită 50 mg și 100 mg, a determinat parametrii caracteristici pentru formele farmaceutice cu eliberare prelungită, de absorbție prelungită și concentrații maxime mai reduse, similare cu rezultatele obținute prin compararea comprimatelor cu eliberare prelungită de 400 mg cu Viramune 200 mg. comprimate cu eliberare imediată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, altele decât cele observate în cadrul studiilor clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. În studiile de carcinogenitate, nevirapina a indus tumori hepatice la șobolan și șoarece. Aceste constatări sunt cel mai probabil legate de faptul că nevirapina este un puternic inductor al enzimelor hepatice și nu datorită unui mod de acțiune genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză (sub formă de monohidrat)
Hipromeloză
Oxid galben de fer
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

În cazul flacoanelor, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 2 luni de la deschiderea flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaje pentru continuarea tratamentului:

Blistere care eliberează unitatea dozată prin împingerea foliei din policlorura de vinil (PVC)/folie de aluminiu. Cutii cu 30 de comprimate cu eliberare prelungită sau 90 de comprimate cu eliberare prelungită sau

Flacon de plastic, din polietilenă de înaltă densitate (HDPE/PEÎD), cu un capac de plastic și cu o folie de inducție drept sigiliu.

Flacoane cu 180 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/007 (30 comprimate, flacon)
EU/1/97/055/008 (30 comprimate, blister)
EU/1/97/055/009 (90 comprimate, blister)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 februarie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Viramune 200 mg comprimate

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală și Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 200 mg comprimate
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate
120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ CUTIE BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 200 mg comprimate
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj pentru inițierea tratamentului conținând 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 200 mg comprimate
nevirapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține nevirapină 10 mg (sub formă de hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ zahăr, sorbitol, para-hidroxibenzoat de metil, para-hidroxibenzoat de propil (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

240 ml suspensie orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se agita ușor înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în decurs de 6 luni de la deschiderea flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viramune 50 mg/5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține nevirapină 10 mg (sub formă de hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ zahăr, sorbitol, para-hidroxibenzoat de metil, para-hidroxibenzoat de propil (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

240 ml suspensie orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se agita ușor înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 6 luni de la deschiderea flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA CUTIE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIRAMUNE 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține nevirapină 400 mg (sub formă anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg; a nu se mesteca, rupe sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în decurs de 2 luni de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VIRAMUNE 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține nevirapină 400 mg (sub formă anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg; a nu se mesteca, rupe sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 2 luni de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA CUTIE BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VIRAMUNE 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține nevirapină 400 mg (sub formă anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: includ lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate cu eliberare prelungită
90 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
O dată pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg; a nu se mesteca, rupe sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/055/008 [30 comprimate cu eliberare prelungită]
EU/1/97/055/009 [90 comprimate cu eliberare prelungită]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIRAMUNE 400 mg comprimate cu eliberare prelungită
nevirapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Viramune 200 mg comprimate nevirapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune
3. Cum să luați Viramune
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viramune
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează

Viramune aparține unui grup de medicamente numite antiretrovirale, utilizate în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV-1).

Substanța activă a medicamentului dumneavoastră se numește nevirapină. Nevirapina aparține unui grup medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Reverstranscriptaza este o enzimă de care HIV are nevoie pentru a se multiplica. Nevirapina blochează activitatea reverstranscriptazei. Prin blocarea activității reverstranscriptazei Viramune ajută la ținerea sub control a infecției HIV-1.

Viramune este indicat în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor de orice vârstă infectați cu HIV-1. Trebuie să luați Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

În cazul în care Viramune a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune

Nu luați Viramune

- dacă sunteți alergic la nevirapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați mai luat Viramune înainte și a trebuit să opriți tratamentul deoarece ați suferit de:
 - erupție severă pe piele
 - erupție trecătoare pe piele însoțită de alte simptome cum ar fi:
 - febră
 - formare de vezicule

- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri ale mușchilor sau articulațiilor
- stare generală de rău
- durere abdominală
- reacții de hipersensibilitate (alergice)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- dacă aveți o afecțiune severă a ficatului
- dacă a trebuit, în trecut, să opriți tratamentul cu Viramune din cauza modificărilor funcției ficatului dumneavoastră
- dacă luați un medicament conținând substanțe din planta sunătoare (*Hypericum perforatum*). Această substanță din plante poate împiedica Viramune să acționeze corect.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Viramune, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune este foarte important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să vă supravegheați atent dacă apar reacții la nivelul ficatului sau pielii. Acestea pot deveni severe și chiar vă pot pune viața în pericol. Cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse este în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă prezentați o erupție severă pe piele sau hipersensibilitate (reacții alergice care pot să apară sub formă de erupție trecătoare pe piele) însoțită de alte reacții adverse, cum sunt

- febră,
- vezicule,
- ulcerații la nivelul gurii,
- inflamații ale ochilor,
- umflarea feței,
- umflarea întregului corp,
- scurtarea respirației,
- dureri musculare sau ale articulațiilor,
- stare generală de rău,
- sau durere abdominală

TREBUIE SĂ ÎNTRERUPEȚI ADMINISTRAREA DE VIRAMUNE ȘI SĂ VĂ ADRESAȚI IMEDIAT medicului dumneavoastră, deoarece astfel de reacții vă pot pune viața în pericol sau pot determina deces.

Dacă prezentați vreodată simptome ușoare de erupție trecătoare pe piele neînsoțită de nicio altă reacție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, care vă va sfătui dacă să întrerupeți administrarea Viramune.

Dacă manifestați simptome care sugerează afectarea ficatului, cum sunt:

- pierderea poftei de mâncare,
- senzație de rău (greață),
- vărsături,
- îngălbenirea pielii (icter),
- durere abdominală

trebuie să întrerupeți administrarea de Viramune și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă în timpul administrării Viramune, prezentați reacții severe la nivelul ficatului, pielii sau reacții de hipersensibilitate, NU MAI UTILIZAȚI NICIODATĂ VIRAMUNE fără să întrebați medicul dumneavoastră. Trebuie să luați doza de Viramune așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Acest lucru este deosebit de important în primele 14 zile de tratament (vezi informații suplimentare în „Cum să luați Viramune”).

Următorii pacienți prezintă un risc crescut de apariție a leziunilor ficatului:

- femeile
- cei infectați cu virusul hepatitic B sau C
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- pacienți netratați anterior cu număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).
- pacienți tratați anterior care au concentrații plasmatice detectabile de HIV-1 și număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³, bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).

La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste (afecțiune definită SIDA), pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare curând după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, care dă posibilitatea organismului să lupte cu infecții care este posibil să fi existat, dar care nu au prezentat simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară boli autoimune (afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesuturile organismului sănătos) după ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV. Bolile autoimune pot să apară la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus, spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperreactivitate, vă rugăm să vă informați imediat medicul dumneavoastră pentru a putea să vă recomande tratamentul necesar.

La pacienții tratați cu asocieri de antiretrovirale pot să apară modificări ale țesutului adipos. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale țesutului adipos (vezi pct. 4 „*Reacții adverse posibile*”).

Unii dintre pacienții care utilizează terapie antiretrovirală combinată pot manifesta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, slăbirea severă a sistemului imunitar și indicele de masă corporală crescut pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: înțepenire, disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă luați nevirapină și zidovudină în același timp vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesar ca el să vă verifice numărul de globule albe din sângele dumneavoastră.

În cazul unei expuneri la HIV, nu luați Viramune decât în situația în care ați fost diagnosticat cu HIV și medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Nu ar trebui utilizat prednison pentru a trata o erupție pe piele care poate fi atribuită administrării de Viramune.

Dacă în timpul tratamentului cu Viramune luați contraceptive orale (de exemplu „pilule”) sau utilizați alte metode hormonale de contracepție, ar trebui să utilizați contracepția de barieră (de exemplu prezervative) în plus pentru a preveni sarcina și transmiterea infecției HIV.

Dacă sunteți sub tratament hormonal postmenopauză, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă luați sau vi se recomandă rifampicină pentru tratamentul tuberculozei, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament împreună cu Viramune.

Copii și adolescenți

Viramune comprimate pot fi luate de:

- adolescenți cu vârsta de 16 ani sau mai mari
- copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani, care
 - au greutatea de 50 kg sau mai mult
 - sau a căror suprafață corporală este mai mare de 1,25 m².

Pentru copii mai mici este disponibilă o formă farmaceutică lichidă, suspensia orală.

Viramune împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați înainte de a începe să luați Viramune. Medicul dumneavoastră ar putea avea nevoie să monitorizeze dacă celelalte medicamente pe care le luați sunt încă eficiente și să modifice dozele. Citiți cu atenție prospectele tuturor celorlalte medicamente anti-HIV, pe care le luați împreună cu Viramune.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent:

- sunătoare (*Hypericum perforatum*, medicament pentru tratamentul depresiei)
- rifampicină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- rifabutină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- macrolide de exemplu claritromicină (medicament pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- fluconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ketoconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- metadonă (medicament folosit pentru tratamentul dependențelor de opiacee)
- warfarină (medicament care reduce formarea cheagurilor din sânge)
- contraceptive hormonale (de exemplu „pilule”)
- atazanavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- lopinavir/ritonavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- fosamprenavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- efavirenz (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- etravirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- rilpivirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- zidovudină (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- elvitegravir/cobicistat (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)

Medicul dumneavoastră va monitoriza atent efectul Viramune și al oricăruia dintre aceste medicamente pe care le luate luați împreună cu Viramune.

Dacă efectuați dializă renală, medicul dumneavoastră poate lua în considerare ajustarea dozei de Viramune. Acest lucru se datorează faptului că Viramune poate fi eliminat parțial din sânge prin dializă.

Viramune împreună cu alimente și băuturi

Nu există restricții privind administrarea Viramune cu alimente și băuturi.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit atunci când luați Viramune. Este necesar să fiți precaut atunci când vă angajați în activități cum ar fi conducerea și folosirea oricăror utilaje sau mașini. Dacă simțiți oboseală, trebuie să evitați activități potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Viramune conține lactoză și sodiu

Comprimatele de Viramune conțin lactoză (zahărul din lapte).

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Comprimatele de Viramune conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

3. Cum să luați Viramune

Viramune nu trebuie administrat singur. Trebuie să îl luați împreună cu cel puțin alte două medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda cele mai bune medicamente pentru dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată este de un comprimat de 200 mg pe zi pentru primele 14 zile de tratament („perioada de inițiere”). După 14 zile, doza uzuală recomandată este de un comprimat de 200 mg de 2 ori pe zi.

Este foarte important să luați un singur comprimat de Viramune pe zi în timpul primelor 14 zile („perioada de inițiere”). Dacă în această perioadă prezentați o erupție trecătoare pe piele, nu creșteți doza și adresați-vă medicului dumneavoastră.

S-a demonstrat că „perioada de inițiere” de 14 zile a dus la scăderea riscului de apariție a erupțiilor pe piele.

Deoarece Viramune trebuie administrat întotdeauna împreună cu alte medicamente antiretrovirale HIV, trebuie să urmați cu grijă instrucțiunile de utilizare pentru celelalte medicamente. Acestea se găsesc în prospectele care însoțesc celelalte medicamente.

De asemenea, Viramune este disponibil și sub formă lichidă, ca suspensie orală. Aceasta este potrivită dacă:

- aveți probleme la înghițirea comprimatelor
- la copii cu greutate mai mică de 50 kg
- la copii a căror suprafață corporală este mai mică de 1,25 m² (medicul dumneavoastră va stabili suprafața corporală).

Trebuie să continuați să utilizați Viramune atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „*Atenționări și precauții*”, medicul dumneavoastră vă va monitoriza testele funcției ficatului sau reacțiile adverse, cum sunt erupțiile pe piele. În funcție de rezultat, medicul dumneavoastră poate să decidă întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Viramune. Medicul dumneavoastră poate apoi să decidă reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Luați Viramune comprimate numai pe cale orală. Nu mestecați comprimatele. Puteți lua Viramune cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Viramune decât trebuie

Nu luați mai mult Viramune decât v-a prescris medicul dumneavoastră și este menționat în acest prospect. În prezent există puține informații despre efectele supradozajului cu Viramune. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult Viramune decât trebuie.

Dacă uitați să luați Viramune

Încercați să nu uitați o doză. Dacă observați că ați uitat o doză în primele 8 ore, luați doza omisă cât mai repede posibil. Dacă au trecut mai mult de 8 ore de când trebuia luată doza, luați numai doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Viramune

Administrarea dozelor la timp

- crește în mare măsură eficacitatea schemei dumneavoastră de terapie asociată
- reduce riscul ca infecția dumneavoastră cu HIV să devină rezistentă la medicamentele antivirale pe care le luați.

Este important să luați corect Viramune, așa cum este descris mai sus, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră nu vă recomandă să întrerupeți definitiv tratamentul.

Dacă opriți utilizarea Viramune timp de mai mult de 7 zile, medicul dumneavoastră vă va îndruma să reîncepeți cu „perioada de inițiere” de 14 zile (descrisă mai sus), înainte de a reveni la administrarea de 2 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „Atenționări și precauții”, cele mai importante reacții adverse ale Viramune sunt reacțiile pe piele severe și care pot pune viața în pericol și leziunile grave ale ficatului. Aceste reacții apar mai ales în primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune. Prin urmare, aceasta este o perioadă foarte importantă, care necesită o monitorizare atentă de către medicul dumneavoastră.

Dacă observați vreodată orice simptom al unei erupții trecătoare pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atunci când apare o erupție trecătoare pe piele, aceasta este în mod normal ușoară până la moderată. Cu toate acestea, la unii pacienți o erupție trecătoare pe piele care s-a manifestat ca reacție pe piele cu vezicule poate fi severă sau să pună viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică) și s-au înregistrat cazuri letale/decese. Majoritatea cazurilor de erupții trecătoare pe piele, fie severe, fie ușoare/moderate apar în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă apare o erupție trecătoare pe piele și vă simțiți rău trebuie să întrerupeți tratamentul și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate (alergice). Astfel de reacții pot să apară sub formă de anafilaxie (o formă severă de reacție alergică) caracterizată prin simptome cum sunt:

- erupții trecătoare pe piele
- umflarea feței
- dificultăți la respirație (spasm bronșic)
- șoc anafilactic

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea și sub formă de erupții trecătoare pe piele însoțite de alte reacții adverse cum sunt:

- febră
- vezicule pe piele
- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri musculare sau ale articulațiilor
- scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie)
- stare generală de rău
- afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor (insuficiență hepatică sau renală).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați erupții trecătoare pe piele și orice alte reacții adverse ale reacției de hipersensibilitate (reacție alergică). Aceste reacții pot pune viața în pericol.

În timpul utilizării Viramune, s-au raportat tulburări ale funcției ficatului. Acestea includ câteva cazuri de inflamație a ficatului (hepatită), care poate apărea brusc și poate fi intensă (hepatită fulminantă) și insuficiență hepatică, ambele putând fi letale.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele clinice care sugerează afectarea ficatului:

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- îngălbenirea pielii (icter)
- durere abdominală

Reacțiile adverse descrise mai jos au apărut la pacienții la care s-a administrat Viramune.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori):

- erupție trecătoare pe piele

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scăderea numărului globulelor albe din sânge (granulocitopenie)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- dureri de cap
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- dureri abdominale
- scaune moi (diaree)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- stare de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- valori anormale ale testelor funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- reacție alergică caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, dificultăți în respirație (spasm bronșic) sau șoc anafilactic
- scăderea numărului globulelor roșii din sânge (anemie)
- piele de culoare galbenă (icter)
- erupții severe pe piele și care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- blânde (urticarie)
- lichid sub piele (angioedem)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)
- dureri ale mușchilor (mialgie)
- scăderea fosforului în sânge
- tensiune arterială crescută

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- inflamație apărută brusc și intensă a ficatului (hepatită fulminantă)
- reacții produse de medicament cu simptome generale (reacții produse de medicament cu eozinofilie și simptome generale)

De asemenea, următoarele evenimente au fost raportate la administrarea Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale:

- număr scăzut de globule roșii sau trombocite în sânge
- inflamație a pancreasului
- scădere sau tulburări ale sensibilității la nivelul pielii

Aceste evenimente sunt în mod obișnuit asociate cu alte medicamente antiretrovirale și pot fi de așteptat să apară atunci când Viramune este utilizat în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste evenimente să apară ca urmare a tratamentului cu Viramune.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Este posibil să apară o scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie), care este mai frecventă la copii și adolescenți. O scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie) care poate fi legată de tratamentul cu nevirapină, a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți. Ca și în cazul simptomelor de erupție trecătoare pe piele, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre orice reacție adversă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Viramune

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Viramune

- Substanța activă este nevirapina. Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - celuloză microcristalină,
 - lactoză (sub formă de monohidrat),
 - povidonă K25,
 - amidon glicolat de sodiu,
 - dioxid de siliciu coloidal și
 - stearat de magneziu.

Cum arată Viramune și conținutul ambalajului

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă. O față este marcată cu codul „54 193”, cu o linie mediană care separă „54” de „193”. Fața opusă este marcată cu sigla companiei. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Viramune comprimate sunt distribuite în blistere, conținând 14, 60 sau 120 comprimate în fiecare cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Viramune este, de asemenea, disponibil sub formă de suspensie orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel.: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală nevirapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune
3. Cum să luați Viramune
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viramune
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează

Viramune aparține unui grup de medicamente numite antiretrovirale, utilizate în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV-1).

Substanța activă a medicamentului dumneavoastră se numește nevirapină. Nevirapina aparține unui grup de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Reverstranscriptaza este o enzimă de care HIV are nevoie pentru a se multiplica. Nevirapina blochează activitatea reverstranscriptazei. Prin blocarea activității reverstranscriptazei Viramune ajută la ținerea sub control a infecției HIV-1.

Viramune este indicat în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor de orice vârstă infectați cu HIV-1. Trebuie să luați Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră va recomanda care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

Dacă Viramune a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune

Nu luați Viramune

- dacă sunteți alergic la nevirapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați mai luat înainte Viramune și a trebuit să opriți tratamentul deoarece ați suferit de:
 - erupție severă pe piele
 - erupție trecătoare pe piele însoțită de alte simptome cum ar fi:
 - febră
 - formare de vezicule

- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri ale mușchilor sau articulațiilor
- stare generală de rău
- durere abdominală
- reacții de hipersensibilitate (alergice)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- dacă aveți o afecțiune severă a ficatului
- dacă a trebuit, în trecut, să opriți tratamentul cu Viramune din cauza modificărilor funcției ficatului dumneavoastră.
- dacă luați un medicament conținând substanțe din planta sunătoare (*Hypericum perforatum*). Această substanță din plantă poate împiedica Viramune să acționeze corect.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Viramune, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune este foarte important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să vă supravegheați atent dacă apar reacții la nivelul ficatului sau pielii.

Acestea pot deveni severe și chiar vă pot pune viața în pericol. Cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse este în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă prezentați o erupție severă pe piele sau hipersensibilitate (reacții alergice care pot să apară sub formă de erupție trecătoare pe piele) însoțită de alte reacții adverse, cum sunt

- febră,
- vezicule,
- ulcerații la nivelul gurii,
- inflamații ale ochilor,
- umflarea feței,
- umflarea întregului corp,
- scurtarea respirației,
- dureri ale mușchilor sau ale articulațiilor,
- stare generală de rău,
- sau durere abdominală

TREBUIE SĂ ÎNTRERUPEȚI ADMINISTRAREA DE VIRAMUNE ȘI VĂ ADRESAȚI IMEDIAT medicului dumneavoastră, deoarece astfel de reacții vă pot pune viața în pericol sau pot determina deces.

Dacă prezentați vreodată simptome ușoare de erupție trecătoare pe piele neînsoțită de nicio altă reacție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, care vă va sfătui dacă să întrerupeți administrarea Viramune.

Dacă manifestați simptome care sugerează afectarea ficatului, cum sunt:

- pierderea poftei de mâncare,
- senzație de rău (greață),
- vărsături,
- îngălbenirea pielii (icter),
- durere abdominală

trebuie să întrerupeți administrarea de Viramune și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă în timpul administrării Viramune, prezentați reacții severe la nivelul ficatului, pielii sau reacții de hipersensibilitate, NU MAI UTILIZAȚI NICIODATĂ Viramune fără să întrebați medicul dumneavoastră.

Trebuie să luați doza de Viramune așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Acest lucru este deosebit de important 14 zile de tratament (vezi informații suplimentare în „Cum să luați Viramune”).

Următorii pacienți prezintă un risc crescut de apariție a leziunilor ficatului:

- femeile
- cei infectați cu virusul hepatitic B sau C
- cei cu valori anormale ale testelor funcției ficatului
- pacienți netratați anterior cu număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).
- pacienți tratați anterior care au concentrații plasmatice detectabile de HIV-1 și număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).

La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste (afecțiune definită SIDA), pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare curând după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, care dă posibilitatea organismului să lupte cu infecții care este posibil să fi existat dar care nu au prezentat simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară boli autoimune (afecțiuni care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesuturile organismului sănătos) după ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV. Bolile autoimune pot să apară la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus, spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperreactivitate, vă rugăm să vă informați imediat medicul dumneavoastră pentru a putea să vă recomande tratamentul necesar.

La pacienții tratați cu asocieri de antiretrovirale pot să apară modificări ale țesutului adipos. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau medicului copilului dumneavoastră dacă observați modificări ale țesutului adipos (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Unii dintre pacienții care utilizează terapie antiretrovirală combinată pot manifesta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, slăbirea severă a sistemului imunitar și indicele de masă corporală crescut pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: înțepenire, disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă luați nevirapină și zidovudină în același timp vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesar ca el să vă verifice numărul de globule albe din sângele dumneavoastră.

În cazul unei expuneri la HIV, nu luați Viramune decât în situația în care ați fost diagnosticat cu HIV și medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Nu ar trebui utilizat prednison pentru a trata o erupție pe piele care poate fi atribuită administrării de Viramune.

Dacă în timpul tratamentului cu Viramune luați contraceptive orale (de exemplu „pilule”) sau utilizați alte metode hormonale de contracepție, ar trebui să utilizați contracepția de barieră (de exemplu prezervative) în plus pentru a preveni sarcina și transmiterea infecției HIV.

Dacă sunteți sub tratament hormonal postmenopauză, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă luați sau vi se recomandă rifampicină pentru tratamentul tuberculozei, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament împreună cu Viramune.

Copii și adolescenți

Viramune suspensie orală poate fi luat de copii de toate vârstele. Urmați întotdeauna cu exactitate instrucțiunile date de medicul copilului dumneavoastră.

Viramune este disponibil de asemenea și sub formă de comprimate. Viramune comprimate pot fi luate de

- adolescenți cu vârsta de 16 ani sau mai mari
- copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani, care
 - au greutatea de 50 kg sau mai mult
 - sau a căror suprafață corporală este mai mare de 1,25 m².

Viramune împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați înainte de a începe să luați Viramune. Medicul dumneavoastră ar putea avea nevoie să monitorizeze dacă

celelalte medicamente pe care le luați sunt încă eficace și să modifice dozele. Citiți cu atenție prospectele tuturor celorlalte medicamente anti-HIV, pe care le luați împreună cu Viramune.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent:

- sunătoare (*Hypericum perforatum*, medicament pentru tratamentul depresiei)
- rifampicină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- rifabutină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- macrolide de exemplu claritromicină (medicament pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- fluconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ketoconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- metadonă (medicament folosit pentru tratamentul dependențelor de opiacee)
- warfarină (medicament care reduce formarea cheagurilor din sânge)
- contraceptive hormonale (de exemplu „pilule”)
- atazanavir (alt medicament care tratează infecția HIV)
- lopinavir/ritonavir (alt medicament care tratează infecția HIV)
- fosamprenavir (alt medicament care tratează infecția HIV)
- efavirenz (alt medicament care tratează infecția HIV)
- etravirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- rilpivirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- zidovudină (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- elvitegravir/cobicistat (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)

Medicul dumneavoastră va monitoriza atent efectul Viramune și al oricăruia dintre aceste medicamente pe care le luați împreună cu Viramune.

Dacă efectuați dializă renală, medicul dumneavoastră poate lua în considerare ajustarea dozei de Viramune. Acest lucru se datorează faptului că Viramune poate fi eliminat parțial din sânge prin dializă.

Viramune împreună cu alimente și băuturi

Nu există restricții privind administrarea Viramune împreună cu alimente și băuturi.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit atunci când luați Viramune. Este necesar să fiți precaut atunci când vă implicați în activități cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Dacă simțiți oboseală, trebuie să evitați activități posibil periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Viramune conține zaharoză, sorbitol, para-hidroxibenzoat de metil, para-hidroxibenzoat de propil și sodiu.

Viramune suspensie orală conține zahăr 150 mg per ml. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu diabet zaharat. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Viramune. Poate dăuna dinților.

Viramune suspensie orală conține sorbitol 162 mg per ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide

sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Viramune suspensie orală conține para-hidroxibenzoat de metil și para-hidroxibenzoat de propil. Aceste ingrediente pot produce în timp reacții alergice.

Viramune suspensie orală conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Viramune

Viramune nu trebuie administrat singur. Trebuie să îl luați împreună cu cel puțin alte două medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda cele mai bune medicamente pentru dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza este aceeași pentru toți adulții (20 ml).

Medicul copilului dumneavoastră va calcula doza pentru copilul dumneavoastră. Calculul va include vârsta și greutatea copilului dumneavoastră sau suprafața corporală a copilului dumneavoastră. Asigurați-vă că medicul copilului dumneavoastră vă va spune clar care este doza pe care trebuie să o administrați copilului dumneavoastră.

Pentru adulți

Doza uzuală pentru adulți este de 20 ml (200 mg) o dată pe zi în primele 14 zile de tratament (perioadă „de inițiere”). După 14 zile doza uzuală recomandată este de 20 ml (200 mg) de două ori pe zi.

Este foarte important să luați numai 20 ml de Viramune pe zi în timpul primelor 14 zile („perioada de inițiere”). Dacă în această perioadă prezentați o erupție trecătoare pe piele, nu creșteți doza și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Viramune se prezintă de asemenea și sub formă de comprimate de 200 mg pentru adulți (pacienți cu vârstă de 16 ani sau mai mare).

Pentru copii

Doza pentru copii este 4 mg/kg sau 150 mg/m² suprafață corporală o dată pe zi, în timpul primelor 14 zile de tratament (perioada „de inițiere”). După aceea, copilul dumneavoastră trebuie trecut la schema terapeutică de administrare de două ori pe zi și medicul copilului dumneavoastră va calcula doza exactă în funcție de greutatea sau de suprafața corporală a copilului dumneavoastră.

Este foarte important pentru copilul dumneavoastră să ia Viramune numai o dată pe zi în timpul primelor 14 zile (perioada „de inițiere”). Dacă în această perioadă copilul dumneavoastră prezintă o erupție trecătoare pe piele, nu măriți doza ci adresați-vă medicul copilului dumneavoastră.

Pentru copii mai mari, în special adolescenți, cu o greutate mai mare de 50 kg sau care au suprafața corporală mai mare de 1,25 m², Viramune este disponibil și sub formă de comprimate de 200 mg. Medicul copilului dumneavoastră vă va informa cu exactitate asupra dozei corecte pentru copilul dumneavoastră.

Medicul copilului dumneavoastră va verifica continuu greutatea sau suprafața corporală a copilului dumneavoastră pentru a stabili doza corectă.

Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să vă adresați medicului copilului dumneavoastră sau cu farmacistul.

Viramune suspensie orală trebuie agitat ușor înainte de administrare. Măsurați doza exactă utilizând o seringă dozatoare.

Dacă sunteți adult și alegeți să utilizați un alt dispozitiv de măsurare (de exemplu o ceașcă sau o linguriță), asigurați-vă că ați luat întreaga doză. Acest lucru este necesar deoarece o parte din Viramune poate să rămâne în ceașcă sau în linguriță. Pentru a face acest lucru, clătiți temeinic cu apă dispozitivul utilizat și beți conținutul.

Seringa dozatoare pentru administrare orală și capacul dozator nu sunt incluse în ambalajul Viramune suspensie orală. Solicitați farmacistului o seringă dozatoare sau un capac dozator, dacă nu aveți.

S-a demonstrat că „perioada de inițiere” de 14 zile a dus la scăderea riscului de apariție a erupțiilor pe piele.

Deoarece Viramune trebuie administrat întotdeauna împreună cu alte medicamente antiretrovirale HIV, trebuie să urmați cu grijă instrucțiunile de utilizare pentru celelalte medicamente. Acestea se găsesc în prospectele care însoțesc celelalte medicamente.

Trebuie să continuați să luați Viramune suspensie orală atât timp cât medicul dumneavoastră vă recomandă.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „*Atenționări și precauții*”, medicul dumneavoastră vă va monitoriza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră testele funcției ficatului sau reacțiile adverse, cum sunt erupțiile pe piele. În funcție de rezultat, medicul dumneavoastră poate să decidă întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Viramune. Medicul dumneavoastră poate apoi să decidă reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Viramune suspensie orală este un lichid sub formă de suspensie și trebuie luat numai pe cale orală. Înainte de a lua medicamentul agitați ușor flaconul.

Dacă luați mai mult Viramune decât trebuie

Nu luați mai mult Viramune decât v-a prescris medicul dumneavoastră și este menționat în acest prospect. În prezent există puține informații despre efectele supradozajului cu Viramune. Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați luat mai mult Viramune decât trebuie.

Dacă uitați să luați Viramune

Încercați să nu uitați o doză. Dacă observați că ați uitat o doză în primele 8 ore, luați doza omisă cât mai repede posibil. Dacă au trecut mai mult de 8 ore de când trebuia luată doza, luați numai doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Viramune

Administrarea dozelor la timp:

- crește în mare măsură eficacitatea schemei dumneavoastră de terapie asociată
- reduce riscul ca infecția dumneavoastră cu HIV să devină rezistentă la medicamentele antivirale pe care le luați.

Este important să continuați să administrați corect Viramune suspensie orală, așa cum a fost descris mai sus numai dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă să întrerupeți definitiv tratamentul.

Dacă opriți utilizarea Viramune suspensie orală timp de mai mult de 7 zile, medicul dumneavoastră vă va îndruma să reîncepeți cu „perioada de inițiere” de 14 zile (descrisă mai sus), înainte de a reveni la administrarea de 2 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „Atenționări și precauții”, cele mai importante reacții adverse ale Viramune sunt reacțiile severe pe piele și care pot pune viața în pericol și leziunile grave ale ficatului. Aceste reacții apar mai ales în primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune. Prin urmare, aceasta este o perioadă foarte importantă, care necesită o monitorizare atentă de către medicul dumneavoastră.

Dacă observați vreodată orice simptom al unei erupții trecătoare pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atunci când apare o erupție trecătoare pe piele, aceasta este în mod normal ușoară până la moderată. Cu toate acestea, la unii pacienți o erupție trecătoare pe piele care s-a manifestat ca reacție pe piele cu vezicule poate fi severă sau să pună viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică) și s-au înregistrat cazuri letale/decese. Majoritatea cazurilor de erupții trecătoare pe piele, fie severe, fie ușoare/moderate apar în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă apare o erupție trecătoare pe piele și vă simțiți rău trebuie să întrerupeți tratamentul și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră. Acordați atenție specială oricăror erupții trecătoare pe piele pe care copilul dumneavoastră le dezvoltă. Deși acestea par să fie normale (de exemplu eritem fesier), ele pot fi de fapt erupții trecătoare pe piele datorate Viramune suspensie orală. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul copilului dumneavoastră.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate (alergice). Astfel de reacții pot să apară sub formă de anafilaxie (o formă severă de reacție alergică) caracterizată prin simptome cum sunt:

- erupții trecătoare pe piele
- umflarea feței
- dificultăți la respirație (spasm bronșic)
- șoc anafilactic

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea de asemenea sub formă de erupții trecătoare pe piele însoțite de alte reacții adverse cum sunt:

- febră
- vezicule pe piele
- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor

- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri ale mușchilor sau ale articulațiilor
- scădere a numărului de globulele albe din sânge (granulocitopenie)
- stare generală de rău
- afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor (insuficiență hepatică sau renală).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați erupții trecătoare pe piele și orice alte reacții adverse ale reacției de hipersensibilitate (reacție alergică). Aceste reacții pot pune viața în pericol.

În timpul utilizării Viramune, s-au raportat tulburări ale funcției ficatului. Acesta includ câteva cazuri de inflamație a ficatului (hepatită), care poate apărea brusc și poate fi intensă (hepatită fulminantă) și insuficiență hepatică, ambele putând fi letale.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele clinice care sugerează afectarea ficatului:

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- îngălbenirea pielii (icter)
- durere abdominală.

Reacțiile adverse descrise mai jos au apărut la pacienții tratați cu Viramune:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori):

- erupție trecătoare pe piele

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- scăderea numărului globulelor albe din sânge (granulocitopenie)
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- dureri de cap
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- dureri abdominale
- scaune moi (diaree)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- stare de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- teste anormale ale funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- reacție alergică caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, dificultăți în respirație (spasm bronșic) sau șoc anafilactic
- scăderea numărului globulelor roșii din sânge (anemie)
- piele de culoare galbenă (icter)
- erupții severe pe piele și care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică)
- blânde (urticarie)
- lichid sub piele (angioedem)
- dureri ale articulațiilor (atralgie)
- dureri ale mușchilor (mialgie)
- scăderea fosforului în sânge

- creșterea tensiunii arteriale

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- inflamație apărută brusc, intensă a ficatului (hepatită fulminantă)
- reacții determinate de medicament cu simptome generale (reacții determinate de medicament cu eozinofilie și simptome generale)

De asemenea, următoarele evenimente au fost raportate la administrarea Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale:

- număr scăzut de globule roșii sau trombocite în sânge
- inflamație a pancreasului
- scădere sau anomalii ale sensibilității cutanate.

Aceste evenimente sunt în mod obișnuit asociate cu alte medicamente antiretrovirale și pot fi de așteptat să apară atunci când Viramune este utilizat în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste evenimente să apară ca urmare a tratamentului cu Viramune.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Este posibil să apară o scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie), care este mai frecventă la copii și adolescenți. O scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie) care poate fi asociată tratamentului cu nevirapină, a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți. Ca și în cazul simptomelor de erupție trecătoare pe piele, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre orice reacție adversă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Viramune

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Viramune suspensie orală trebuie utilizat în decurs de 6 luni de la deschiderea flaconului.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Viramune

- Substanța activă este nevirapina. Fiecare 5 ml de Viramune suspensie orală conține substanță activă nevirapină 50 mg (sub formă de nevirapină hemihidrat).
- Celelalte componente sunt:
 - carbomer,

para-hidroxibenzoat de metil,
para-hidroxibenzoat de propil,
sorbitol,
zahăr,
polisorbat 80,
hidroxid de sodiu și
apă.

Cum arată Viramune și conținutul ambalajului

Viramune suspensie orală este o suspensie omogenă albă până la aproape albă.

Viramune suspensie orală este distribuit în flacoane din plastic cu suspensie pentru utilizare orală, conținând 240 ml suspensie pe flacon.

Viramune este de asemenea disponibil sub formă de comprimate a 200 mg pentru copii mai mari și adulți.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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 89 00

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

França

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

Portugalia

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 București
Tel.: +40 21 302 28 00

Irlanda

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.
Sími: +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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită nevirapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune
3. Cum să luați Viramune
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viramune
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Viramune și pentru ce se utilizează

Viramune aparține unui grup de medicamente numite antiretrovirale, utilizate în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV-1).

Substanța activă a medicamentului dumneavoastră se numește nevirapină. Nevirapina aparține unui grup de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Reverstranscriptaza este o enzimă de care HIV are nevoie pentru a se multiplica. Nevirapina blochează activitatea reverstranscriptazei. Prin blocarea activității reverstranscriptazei Viramune ajută la ținerea sub control a infecției HIV-1.

Viramune este indicat în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de trei ani și peste infectați cu HIV-1 și care pot să înghită comprimate. Trebuie să luați Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră va recomanda care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

Viramune comprimate cu eliberare prelungită trebuie utilizate numai după o perioadă de tratament de două săptămâni cu un alt tip de Viramune (comprimate cu eliberare imediată sau suspensie orală), doar dacă nu luați deja Viramune și treceți la forma cu eliberare prelungită.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viramune

Nu luați Viramune

- dacă sunteți alergic la nevirapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați mai luat înainte Viramune și a trebuit să opriți tratamentul deoarece ați suferit de:
 - erupție severă pe piele
 - erupție trecătoare pe piele însoțită de alte simptome cum ar fi:

- febră
- formare de vezicule
- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri musculare sau ale articulațiilor
- stare generală de rău
- durere abdominală
- reacții de hipersensibilitate (alergice)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- dacă aveți o afecțiune severă a ficatului
- dacă a trebuit, în trecut, să opriți tratamentul cu Viramune din cauza modificărilor funcției ficatului dumneavoastră.
- dacă luați un medicament conținând substanțe din planta sunătoare (*Hypericum perforatum*). Această substanță din plantă poate împiedica Viramune să acționeze corect.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Viramune, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune este foarte important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să vă supravegheați atent dacă apar reacții la nivelul ficatului sau pielii.

Acestea pot deveni severe și chiar vă pot pune viața în pericol. Cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse este în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă prezentați o erupție severă pe piele sau hipersensibilitate (reacții alergice care pot să apară sub formă de erupție trecătoare pe piele) însoțită de alte reacții adverse, cum sunt

- febră,
- vezicule,
- ulcerații la nivelul gurii,
- inflamații ale ochilor,
- umflarea feței,
- umflarea întregului corp,
- scurtarea respirației,
- dureri musculare sau ale articulațiilor,
- stare generală de rău,
- sau durere abdominală

TREBUIE SĂ ÎNTRERUPEȚI ADMINISTRAREA DE VIRAMUNE ȘI SĂ VĂ ADRESAȚI IMEDIAT medicului dumneavoastră, deoarece astfel de reacții vă pot pune viața în pericol sau pot determina deces.

Dacă prezentați vreodată simptome ușoare de erupție trecătoare pe piele neînsoțită de nicio altă reacție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, care vă va sfătui dacă să întrerupeți administrarea Viramune.

Dacă manifestați simptome care sugerează o afectarea a ficatului, cum sunt:

- pierderea poftei de mâncare,
- senzație de rău (greață),
- vărsături,
- îngălbenirea pielii (icter),
- durere abdominală

trebuie să întrerupeți administrarea de Viramune și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă în timpul administrării Viramune, prezentați reacții severe la nivelul ficatului, pielii sau reacții de hipersensibilitate, NU MAI UTILIZAȚI NICIODATĂ VIRAMUNE fără să întrebați medicul dumneavoastră.

Trebuie să luați doza de Viramune așa cum v-a fost prescrisă de medicul dumneavoastră.

Acest lucru este deosebit de important, mai ales în timpul primelor 14 zile de tratament (vezi informații suplimentare în „Cum să luați Viramune”).

Următorii pacienți prezintă un risc crescut de apariție a leziunilor ficatului:

- femeile
- cei infectați cu virusul hepatitic B sau C
- cei cu valori anormale ale testelor funcției hepatice
- pacienți netratați anterior cu număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).
- pacienți tratați anterior care au concentrații plasmatice detectabile de HIV-1 și număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Viramune (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).

La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste (afecțiune definită SIDA), pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare curând după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, care dă posibilitatea organismului să lupte cu infecții care este posibil să fi existat dar care nu au prezentat simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară boli autoimune (afecțiuni care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesuturile organismului sănătos) după ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV. Bolile autoimune pot să apară la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus, spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperreactivitate, vă rugăm să vă informați imediat medicul dumneavoastră pentru a putea să vă recomande tratamentul necesar.

La pacienții tratați cu asocieri de antiretrovirale pot să apară modificări ale țesutului adipos. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau medicului copilului dumneavoastră dacă observați modificări ale țesutului adipos (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Unii dintre pacienții care utilizează terapie antiretrovirală combinată pot manifesta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugea țesutul osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, slăbirea severă a sistemului imunitar și indicele de masă corporală crescut pot fi unii dintre mulțiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: înțepenire, disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă luați nevirapină și zidovudină în același timp vă rugăm să spuneți medicului, deoarece este posibil să fie necesar ca el să vă verifice numărul de globule albe din sângele dumneavoastră.

În cazul unei expuneri la HIV, nu luați Viramune decât în situația în care ați fost diagnosticat cu HIV și medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Nu ar trebui utilizat prednison pentru a trata o erupție pe piele care poate fi atribuită administrării de Viramune.

Dacă în timpul tratamentului cu Viramune luați contraceptive orale (de exemplu „pilule”) sau utilizați alte metode hormonale de contracepție, ar trebui să utilizați contracepția de barieră (de exemplu prezervative) în plus pentru a preveni sarcina și transmiterea infecției HIV.

Dacă sunteți sub tratament hormonal postmenopauză, solicitați sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Dacă luați sau vi se recomandă rifampicină pentru tratamentul tuberculozei, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament împreună cu Viramune.

Viramune comprimate cu eliberare prelungită sau porțiuni de comprimate pot trece ocazional și pot fi vizibile în scaun (materii fecale). Acestea pot arăta ca și comprimatele întregi dar nu s-a demonstrat că ar fi afectată eficiența nevirapinei.

Copii și adolescenți

Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită pot fi administrate la copii și adolescenți dacă:

- au vârsta ≥ 8 ani și greutatea de 43,8 kg sau mai mult
- au vârsta mai mare de 3 ani și mai mică de 8 ani și greutatea de 25 kg sau mai mult
- au suprafață corporală este de 1,17 metri pătrați sau mai mare.

Pentru copii mai mici este disponibilă o formă farmaceutică lichidă, suspensia orală.

Viramune împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați înainte de a începe să luați Viramune. Medicul dumneavoastră ar putea avea nevoie să monitorizeze dacă celelalte medicamente pe care le luați sunt încă eficiente și să modifice dozele. Citiți cu atenție prospectele tuturor celorlalte medicamente anti-HIV, pe care le luați împreună cu Viramune.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent:

- sunătoare (*Hypericum perforatum*, medicament pentru tratamentul depresiei)
- rifampicină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- rifabutină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- macrolide de exemplu claritromicină (medicament pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- fluconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ketoconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- metadonă (medicament folosit pentru tratamentul dependențelor de opiacee)
- warfarină (medicament care reduce formarea cheagurilor din sânge)
- contraceptive hormonale (de exemplu „pilule”)
- atazanavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- lopinavir/ritonavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- fosamprenavir (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- efavirenz (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- etravirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- rilpivirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- zidovudină (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- elvitegravir/cobicistat (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)

Medicul dumneavoastră va monitoriza atent efectul Viramune și al oricăruia dintre aceste medicamente pe care le luați împreună cu Viramune.

Viramune împreună cu alimente și băuturi:

Nu există restricții privind administrarea Viramune împreună cu alimente și băuturi.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timp ce luați Viramune, puteți să vă simțiți obosit. Este necesar să fiți precaut atunci când vă implicați în activități cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă simțiți oboseală, trebuie să evitați astfel de activități, posibil primejdioase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

Viramune conține lactoză

Comprimatul cu eliberare prelungită de Viramune conține lactoză (zahărul din lapte).

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Viramune

Viramune nu trebuie administrat singur. Trebuie să îl luați împreună cu cel puțin alte două medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda cele mai bune medicamente pentru dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze:

Utilizarea la adulți:

Doza uzuală este de un comprimat de 200 mg Viramune o dată pe zi în primele 14 zile de tratament (perioadă „de inițiere”). Pentru această perioadă de inițiere este disponibil un alt fel de ambalaj, cu Viramune comprimate 200 mg. După 14 zile, doza uzuală recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită 400 mg o dată pe zi.

Este foarte important să luați un singur comprimat de Viramune pe zi în timpul primelor 14 zile („perioada de inițiere”). Dacă în această perioadă prezentați orice erupție trecătoare pe piele, nu începeți să luați Viramune comprimate cu eliberare prelungită și adresați-vă medicului dumneavoastră.

S-a demonstrat că „perioada de inițiere” de 14 zile adus la scăderea riscului de apariție a erupțiilor cutanate.

Pacienții care se află sub tratament cu Viramune comprimate cu eliberare imediată sau suspensie, pot trece la tratamentul cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită, fără perioada de inițiere.

Deoarece Viramune trebuie administrat întotdeauna împreună cu alte medicamente antiretrovirale HIV, trebuie să urmați cu grijă instrucțiunile de utilizare pentru celelalte medicamente. Acestea se găsesc în prospectele care însoțesc celelalte medicamente.

Viramune este disponibil și sub formă de suspensie orală (pentru toate grupurile de vârstă, greutate corporală și arie a suprafeței corporale (BSA)).

Trebuie să continuați să luați Viramune atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „*Atenționări și precauții*”, medicul dumneavoastră vă va monitoriza dumneavoastră testele funcției ficatului sau reacțiile adverse, cum sunt erupțiile pe piele. În funcție de rezultat, medicul dumneavoastră poate să decidă întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Viramune. Medicul dumneavoastră poate apoi să decidă reluarea lui cu o doză mai mică.

Dacă suferiți de o disfuncție de orice tip a rinichilor sau ficatului luați numai Viramune 200 mg comprimate sau Viramune 50 mg/5 ml suspensie orală.

Luați Viramune comprimate cu eliberare prelungită numai pe cale orală. Nu mestecați comprimatele cu eliberare prelungită. Puteți să luați Viramune cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Viramune decât trebuie

Nu luați mai mult Viramune decât v-a prescris medicul dumneavoastră și este menționat în acest prospect. În prezent există puține informații despre efectele supradozajului cu Viramune. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult Viramune decât trebuie.

Dacă uitați să luați Viramune

Încercați să nu uitați să luați o doză. Dacă observați că ați uitat o doză în primele 12 ore, luați doza omisă cât mai repede posibil. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de când trebuia să luați doza, luați numai doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Viramune

Administrarea dozelor la timp:

- crește în mare măsură eficacitatea schemei dumneavoastră de terapie asociată
- reduce riscul ca infecția dumneavoastră cu HIV să devină rezistentă la medicamentele antivirale pe care le luați.

Este important să continuați să luați corect Viramune suspensie orală, așa cum este descris mai sus cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră nu vă recomandă să întrerupeți definitiv tratamentul.

Dacă opriți utilizarea Viramune timp de mai mult de 7 zile, medicul dumneavoastră vă va îndruma să reîncepeți cu „perioada de inițiere” de 14 zile (descrisă mai sus), cu Viramune comprimate, înainte de a reveni la administrarea de Viramune comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul „Atenționări și precauții”, cele mai importante reacții adverse ale Viramune sunt reacțiile severe pe piele și care pot pune viața în pericol și leziunile grave ale ficatului. Aceste reacții apar, mai ales, în primele 18 săptămâni de tratament cu Viramune. Prin urmare, aceasta este o perioadă foarte importantă, care necesită o monitorizare atentă de către medicul dumneavoastră.

Dacă observați vreodată orice simptom al unei erupții trecătoare pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atunci când apare o erupție trecătoare pe piele, aceasta este în mod normal ușoară până la moderată. Cu toate acestea, la unii pacienți o erupție cutanată care s-a manifestat ca reacție pe piele cu vezicule poate fi severă sau să pună viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică) și s-au înregistrat decese. Majoritatea cazurilor de erupții trecătoare pe piele, fie severe, fie ușoare/moderate apar în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă apare o erupție trecătoare pe piele și vă simțiți rău trebuie să întrerupeți tratamentul și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate (alergice). Astfel de reacții pot să apară sub formă de anafilaxie (o formă severă de reacție alergică) caracterizată prin simptome ca:

- erupții trecătoare pe piele
- umflarea feței
- dificultăți la respirație (spasm bronșic)
- șoc anafilactic

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea de asemenea sub formă de erupții trecătoare pe piele însoțite de alte reacții adverse cum sunt:

- febră
- vezicule pe piele
- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri musculare sau ale articulațiilor
- scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie)
- stare generală de rău
- afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor (insuficiență hepatică sau renală).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați erupții trecătoare pe piele și orice alte reacții adverse ale reacției de hipersensibilitate (reacție alergică). Aceste reacții pot pune viața în pericol.

În timpul utilizării Viramune, s-au raportat tulburări ale funcției ficatului. Acestea includ câteva cazuri de inflamație a ficatului (hepatită), care poate apărea brusc și poate fi intensă (hepatită fulminantă) și insuficiență hepatică, ambele putând fi letale.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele clinice care sugerează afectarea ficatului:

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- îngălbenirea pielii (icter)
- durere abdominală

Reacțiile adverse descrise mai jos au apărut la pacienții tratați cu Viramune 200 mg comprimate în timpul perioadei de inițiere cu durata de 14 zile:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- erupție trecătoare pe piele
- febră
- dureri de cap
- durere de stomac
- senzație de rău (greață)
- scaune moi (diaree)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- reacție alergică caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, dificultăți în respirație (spasm bronșic) sau șoc anafilactic
- reacție determinată de medicament cu simptome generale (reacție determinată de medicament cu eozinofilie și simptome generale)

- inflamație apărută brusc și intensă a ficatului (hepatită fulminantă)
- erupții cutanate grave și care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson /necroliză epidermică toxică)
- îngălbenire a pielii (icter)
- blânde (urticarie)
- acumulare de lichid sub piele (angioedem)
- vărsături
- dureri musculare (mialgii)
- dureri ale articulațiilor (artralgii)
- număr scăzut de globule albe din sânge (granulocitopenie)
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- concentrație scăzută de fosfați în sânge
- tensiunii arteriale crescute

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

- inflamație a ficatului (hepatită)
- număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)

Reacțiile adverse descrise mai jos, au apărut la pacienți tratați cu Viramune comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, în timpul perioadei de întreținere.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

- erupție trecătoare pe piele
- dureri de cap
- durere de abdominală
- senzație de rău (greață)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- valori anormale ale testelor funcției ficatului
- febră
- vărsături
- scaune moi (diaree)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- reacție alergică caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, dificultăți în respirație (spasm bronșic) sau șoc anafilactic
- reacție determinată de medicament cu simptome generale (reacție determinată de medicament cu eozinofilie și simptome generale)
- inflamație apărută brusc și intensă a ficatului (hepatită fulminantă)
- erupții pe piele severe și care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson /necroliză epidermică toxică)
- numări scăzute de globule roșii în sânge (anemie)
- număr scăzut de globule albe în sânge (granulocitopenie),
- îngălbenire a pielii (icter)
- blânde (urticarie)
- acumulare de lichid sub piele (angioedem)
- dureri musculare (mialgii)
- dureri ale articulațiilor (artralgii)
- concentrație scăzută de fosfați în sânge
- tensiune arterială crescută.

De asemenea, următoarele evenimente au fost raportate la administrarea Viramune împreună cu alte medicamente antiretrovirale:

- număr scăzut de globule roșii sau trombocite din sânge
- inflamație a pancreasului
- scădere sau tulburări ale sensibilității la nivelul pielii.

Aceste evenimente sunt în mod obișnuit asociate cu alte medicamente antiretrovirale și pot fi de așteptat să apară atunci când Viramune este utilizat în asociere alte medicamente; cu toate acestea este puțin probabil ca aceste evenimente să apară ca urmare a tratamentului cu Viramune.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Este posibil să apară o scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie), care este mai frecventă la copii și adolescenți. O scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie) care poate fi legată de tratamentul cu nevirapină, a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți. Ca și în cazul simptomelor de erupție trecătoare pe piele, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre orice reacție adversă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Viramune

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Viramune trebuie utilizat în decurs de 2 luni de la deschiderea flaconului.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Viramune

- Substanța activă este nevirapina. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține nevirapină 400 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză (sub formă de monohidrat), hipromeloză, oxid galben de fer și stearat de magneziu.

Cum arată Viramune și conținutul ambalajului

Comprimate cu eliberare prelungită, ovale, biconvexe, de culoare galbenă. Comprimatele cu eliberare prelungită au dimensiunea de aproximativ 9,3 x 19,1 mm, o față este marcată cu V04, iar cealaltă față este marcată cu sigla companiei. Viramune 400 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt disponibile în blistere, în ambalaje cu 30 sau 90 comprimate cu eliberare prelungită. Alternativ, Viramune comprimate cu eliberare prelungită 400 mg, sunt distribuite în flacoane cu 30 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Viramune este disponibil și sub formă de suspensie orală sau comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +37 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 89 00

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

França

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

Portugalia

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 București
Tel.: +40 21 302 28 00

Irlanda

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.
Sími: +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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.