

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viramune 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 318 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, oválné, bikonvexní tablety. Na jedné straně je vyryto označení „54 193“ s půlicí rýhou oddělující označení „54“ a „193“. Opačná strana je označena logem firmy. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Viramune je indikováno v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním Viramune je v kombinaci s nukleozidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Výběr následné terapie po Viramune by měl být na základě klinické zkušenosti a testů rezistence (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Viramune má být podáváno lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

Dávkování

Pacienti ve věku 16 let a starší

Doporučená dávka přípravku Viramune je jedna 200 mg tableta denně po dobu prvních 14 dní (toto úvodní dávkování by mělo být dodrženo, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky), následovaná dávkou jedna 200 mg tableta dvakrát denně v kombinaci s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky.

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 8 hodin od doby, kdy měla být dávka užita, měl by tuto dávku užít co nejdříve. Jestliže již uplynulo více než 8 hodin, pacient by měl užít až další dávku v obvyklou dobu užívání.

Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

Pacientům, u kterých se objevila kožní vyrážka během úvodní 14denní periody, by dávka 200 mg/den neměla být zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Výskyt ojedinělé vyrážky by měl být pozorně sledován (viz bod 4.4). Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti, kteří přeruší užívání nevirapinu na více než 7 dní, by měli znovu začít s doporučeným dávkovacím režimem za užití úvodního dávkování po dobu 2 týdnů.

Vyskytují se projevy toxicity, které vyžadují přerušování užívání Viramune (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2.

Porucha funkce jater

Nevirapin nesmí být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Viramune 200 mg tablety, podávané dle výše uvedeného dávkovacího režimu, jsou vhodné pro větší děti, zejména pro dospívající mladší 16 let, s tělesnou hmotností více než 50 kg nebo jejichž povrch těla je více než $1,25 \text{ m}^2$ přepočtem podle Mostellera. Pro děti této věkové kategorie s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo povrchem těla méně než $1,25 \text{ m}^2$ je určena léková forma perorální suspenze, kterou je možno dávkovat podle tělesné hmotnosti nebo povrchu těla (viz Souhrn údajů o přípravku pro Viramune perorální suspenzi).

Použití u dětí mladších 3 let

U dětí mladších 3 let a pro všechny další věkové skupiny je k dispozici perorální suspenze s okamžitým uvolňováním (další informace naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku).

Způsob podání

Tablety by měly zapíjeny tekutinou bez rozdrčení a kousání. Přípravek Viramune může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Opakované podávání pacientům, u kterých došlo k trvalému ukončení léčby z důvodů vývoje těžké kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky, reakcemi hypersenzitivity nebo klinicky zjištěnou hepatitidou vyvolanou nevirapinem.

Pacienti se závažným jaterním poškozením (Child-Pugh C) nebo pacienti, u kterých před léčbou dosahují hodnoty AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT tj. <5násobek horní hranice laboratorní normy.

Opakované podávání pacientům, u kterých během léčby nevirapinem došlo k nárůstu hodnot AST nebo ALT na >5násobek horní hranice laboratorní normy a u kterých se projevil rychlý návrat abnormalit jaterních testů po opětovném zahájení léčby (viz bod 4.4).

Současné užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k riziku snížení koncentrace nevirapinu v plazmě a ke snížení jeho klinických účinků (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viramune by mělo být podáváno v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1).

Přípravek Viramune by neměl být užíván jako jediné aktivní antiretrovirotikum, neboť se ukázalo, že monoterapie jakýmkoli antiretrovirotikem vede k virové rezistenci.

Prvních 18 týdnů léčby nevirapinem je kritickým obdobím vyžadujícím pečlivé sledování pacienta k odhalení případných projevů závažných a život ohrožujících kožních reakcí (včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)) a závažné hepatitidy/jaterního selhání. Nejvyšší riziko výskytu jaterních a kožních reakcí je v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Avšak riziko výskytu jaterních příhod přetrvává i po tomto období a sledování pacientů by mělo pokračovat v častých intervalech. Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk (>250/mm³ u dospělých žen a >400/mm³ u dospělých mužů) na počátku léčby nevirapinem jsou spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích účinků, jestliže má pacient detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, tj. koncentraci >50 kopií/ml, při zahájení léčby nevirapinem. Protože byla pozorována závažná a život ohrožující hepatotoxicita v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší, neměla by být léčba nevirapinem zahájena u dospělých žen s počtem CD4+ buněk větším než 250 buněk/mm³ a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/mm³, kteří mají detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, ledaže by přínos převážil riziko. V některých případech hepatální poškození postupovalo navzdory přerušení léčby. Pacienti se známkami nebo příznaky hepatitidy, závažné kožní reakce nebo reakcí hypersenzitivity musí přerušit léčbu nevirapinem a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Léčba nevirapinem nesmí být znovu zahájena po závažných hepatálních a kožních reakcích nebo reakcích hypersenzitivity (viz bod 4.3).

Kromě toho musí být přesně dodrženo dávkování, zvláště v úvodní 14denní periodě (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně fatálních případů, se objevily u pacientů léčených nevirapinem převážně během prvních 6 týdnů léčby. Patří mezi ně případy Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a reakce hypersenzitivity charakterizované vyrážkou, konstitučními nálezy a viscerálním postižením. Pacienti by měli být intenzivně sledováni během prvních 18 týdnů léčby. Pacienti by měli být pozorně sledováni při výskytu ojedinělé vyrážky. Léčba nevirapinem

musí být trvale přerušena u pacientů, u nichž došlo k rozvoji závažné kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky (jako horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost), včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. Podávání nevirapinu musí být trvale přerušeno u pacientů s projevy hypersenzitivity (charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky plus viscerálním postižením jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce), viz bod 4.4.

Podávání nevirapinu ve vyšších než doporučených dávkách může zvýšit četnost a závažnost kožních reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním přípravku Viramune.

Současné užívání prednisonu (40 mg/den po dobu prvních 14 dnů léčby přípravkem Viramune) neukázalo snížení výskytu vyrážky spojené s podáváním nevirapinu a může být spojováno se zvýšením výskytu a závažnosti vyrážky během prvních 6 týdnů léčby nevirapinem.

Byly identifikovány některé rizikové faktory vedoucí k rozvoji závažných kožních reakcí, které zahrnují nedodržení dávky při úvodním dávkování 200 mg denně a dlouhou dobu mezi počátkem příznaků a upozorněním lékaře. Bylo zjištěno, že ženy jsou vzhledem k rozvoji vyrážky rizikovější než muži, bez ohledu na to, zda jim nevirapin je či není v terapii podáván.

Pacienty je nutno informovat, že hlavním toxickým projevem nevirapinu je kožní vyrážka. Musí být poučeni, že je třeba ihned upozornit lékaře na výskyt jakékoli vyrážky a že všechny kožní vyrážky musí být lékaři bezodkladně hlášeny. Většina vyrážek spojená s podáváním nevirapinu se objevuje v prvních 6 týdnech léčby. Proto je v tomto období nutno u pacientů pečlivě kontrolovat výskyt kožních změn. Pacienti musí být informováni, že při výskytu jakékoli vyrážky během úvodní dvoutýdenní periody nesmí být následně dávka zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti se závažnou vyrážkou nebo s vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky, jako je horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost, musí přerušit léčbu přípravkem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U těchto pacientů nesmí být léčba nevirapinem opět zahájena.

U pacientů s podezřením na rozvoj kožní vyrážky spojené s užíváním nevirapinu je třeba provést vyšetření jaterních funkcí. Pacientům se středním až závažným zvýšením hodnot (AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy) by mělo být podávání nevirapinu trvale ukončeno.

Jestliže se vyskytnou reakce hypersenzitivity, charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie, plus viscerální postižení jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce, musí být léčba nevirapinu trvale přerušena a nesmí být opět zahájena (viz bod 4.3).

Jaterní reakce

U pacientů léčených nevirapinem se může vyskytnout těžká, život ohrožující hepatotoxicita, včetně fulminantní fatální hepatitidy. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje bedlivé sledování. Nejvyšší riziko výskytu jaterních reakcí existuje v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Nicméně riziko trvá přes toto období a sledování pacientů je nutné v častých intervalech v průběhu další léčby.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Zvýšené hodnoty AST nebo ALT na hodnoty $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy a/nebo současná infekce hepatitidy B a/nebo C při zahájení antiretrovirové léčby jsou obecně spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí v průběhu antiretrovirové léčby při režimech dávkování nevirapinu.

Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk jsou na začátku léčby nevirapinem u dosud neléčených pacientů spojeny se zvýšeným rizikem výskytu jaterních nežádoucích účinků. U žen je riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou třikrát vyšší než u mužů (5,8 % proti 2,2 %). Dosud neléčení pacienti mužského i ženského pohlaví s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě s vyšším počtem CD4+ buněk na počátku léčby nevirapinem mají vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních poruch spojených s nevirapinem. Při retrospektivním posouzení převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4+ buněk >250 buněk/mm³ měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků. ve srovnání s ženami s počtem CD4+ buněk <250 buněk/mm³ (11,0 % proti 0,9 %). Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě a s počtem CD4+ buněk >400 buněk/mm³ (6,3 % proti 1,2 % u mužů s počtem CD4+ buněk <400 buněk/mm³). Toto zvýšené riziko toxicity na základě hodnoty počtu CD4+ buněk nebylo zjištěno u pacientů s nedetekovatelnou (tj. <50 kopií/ml) plazmatickou virovou náloží.

Pacienti by měli být poučeni, že jaterní reakce jsou závažným toxickým projevem nevirapinu a vyžadují pečlivé sledování během prvních 18 týdnů léčby. Měli by být informováni, že při výskytu příznaků odpovídajících hepatitidě musí přerušit léčbu nevirapinem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, která by měla zahrnovat jaterní testy.

Monitorování jaterních funkcí

Před zahájením léčby nevirapinem je třeba vyšetřit laboratorní hodnoty, včetně jaterních testů, a poté je během léčby ve vhodných intervalech kontrolovat.

Při podávání nevirapinu byly zaznamenány abnormální jaterní testy, některé již v prvních týdnech terapie.

Často bývá popisováno asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale není bezpodmínečnou kontraindikací podávání nevirapinu. Asymptomatické zvýšení GMT není kontraindikací v pokračování léčby.

Monitorování jaterních testů musí být prováděno každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, ve třetím měsíci a poté pravidelně. Kontrolu jaterních funkcí je třeba provést, pokud má pacient známky či příznaky odpovídající hepatitidě a/nebo hypersenzitivitě.

Pokud AST nebo ALT vzrostou před léčbou nebo v průběhu léčby na $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy, je třeba jaterní testy monitorovat častěji během pravidelných klinických kontrol. Nevirapin se nesmí podávat pacientům, u kterých je před léčbou AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT <5 násobek horní hranice laboratorní normy (viz bod 4.3).

Lékaři i pacienti musí být opatrní ve vztahu k možným úvodním příznakům a projevům hepatitidy jako anorexie, nauzea, žloutenka, bilirubinurie, acholická stolice, hepatomegalie nebo citlivost jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned vyhledat lékařskou pomoc v případě výskytu těchto příznaků.

Pokud v průběhu léčby hodnoty AST nebo ALT vzrostou na >5násobek horní hranice laboratorní normy, podávání nevirapinu je nutno okamžitě ukončit. Pokud AST a ALT poklesnou na základní hodnoty a pokud nemá pacient žádné klinické známky a příznaky hepatitidy, vyrážku, konstituční příznaky nebo jiné nálezy svědčící o orgánovém poškození, lze případně nevirapin podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počáteční dávce 200 mg/den po dobu 14 dní, následované dávkou 400 mg denně. V těchto případech je nutné častější sledování jaterních funkcí. Pokud dojde k rychlému návratu jaterních abnormalit, je nutno nevirapin trvale vysadit.

Pokud dojde k vývoji klinické hepatitidy charakterizované anorexií, nauzeou, zvracením, žloutenkou A TAKÉ abnormálními laboratorními nálezy (jako jsou středně závažné nebo závažné abnormality jaterních testů (vyjma GMT), musí se nevirapin trvale vysadit. Viramune nesmí být znovu nasazeno pacientům, u kterých muselo být trvale vysazeno z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune nebyly stanoveny u pacientů s těžkými poruchami jater. Viramune je kontraindikováno u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pugh C, viz bod 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačují, že při podávání nevirapinu pacientům se středně závažnou jaterní dysfunkcí je nutná opatrnost (Child-Pugh B). u pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se rovněž podívejte do příslušných informací pro tyto léčivé přípravky.

Pacienti s již dříve existujícím poškozením jaterních funkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšeným výskytem abnormalit jaterních funkcí a měli by být kontrolováni dle standardní praxe. Pokud je u těchto pacientů zřejmé, že došlo ke zhoršení jaterního onemocnění, je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Další upozornění

Postexpoziční profylaxe: závažná hepatotoxicita, včetně selhání funkce jater vyžadující transplantaci, byla hlášena u jedinců bez infekce HIV, kteří dostávali dávky Viramune opakovaně v rámci postexpoziční profylaxe (PEP) - neschválené podávání. Podávání Viramune při PEP nebylo zkoumáno zvláštní studií, zejména pokud jde o otázku délky léčby, a proto se důrazně nedoporučuje.

Kombinovaná léčba s nevirapinem nevede k vyléčení HIV-1 infekce; pacienti mohou i nadále trpět onemocněními přidruženými k pokročilé infekci virem HIV-1, včetně oportunních infekcí.

Hormonální antikoncepční metody jiné než depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA) by neměly být používány jako jediný způsob antikoncepce u žen užívajících Viramune, protože nevirapin může snižovat plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu a též pro snížení rizika přenosu viru HIV je doporučena bariérová antikoncepce (např. kondom). Pokud je užívána postmenopauzální hormonální terapie při současném podávání nevirapinu, je třeba monitorovat její terapeutický efekt.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích byl přípravek Viramune spojen se zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu. Při nedostatku specifických studií však klinický dopad těchto zjištění není znám. Navíc nebylo prokázáno, že by přípravek Viramune způsoboval poruchy metabolismu glukózy.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Dostupné farmakokinetické údaje ukazují, že současné užívání rifampicinu a nevirapinu nelze doporučit. Kromě toho se nedoporučuje kombinace následujících léčivých látek s přípravkem Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), fosamprenavir (není-li podáván současně s ritonavirem v nízké dávce) (viz bod 4.5).

Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Laktóza: Tablety Viramune obsahují v maximální doporučené denní dávce 636 mg laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevirapin je induktorem enzymu CYP3A a potenciálně i CYP2B6, maximum indukce nastává během 2-4 týdnů od zahájení opakovaného podávání nevirapinu.

Při podávání spolu s nevirapinem se mohou snižovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných touto metabolickou cestou. Proto se při podávání spolu s nevirapinem doporučuje pečlivě monitorovat terapeutickou účinnost léčivých přípravků metabolizovaných cytochromem P450.

Vstřebávání nevirapinu není ovlivněno jídlem, antacidy nebo léčivými přípravky, jejichž složkou je látka sloužící jako alkalický pufr.

Údaje o interakcích jsou uvedeny jako hodnoty geometrického průměru s 90% intervalem spolehlivosti (90% CI), pokud jsou tyto údaje k dispozici. ND = nebylo stanoveno, ↑ = zvýšeno, ↓ = sníženo, ↔ = žádný vliv

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení ohledně podávání současně
PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY		
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>NRTI (NUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibítozem lidského enzymu CYP 450.	Viramune a emtricitabin mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Abakavir	V lidských jaterních mikrozomech abakavir neinhibuje izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Lamivudin 150 mg 2x denně	Beze změn zjevné clearance a distribučního objemu lamivudinu, což svědčí o neexistujícím indukčním vlivu nevirapinu na clearance lamivudinu.	Lamivudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Stavudin 30/40 mg 2x denně	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v porovnání s historickými kontrolami se hladiny jeví jako nezměněné.	Stavudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tenofovir 300 mg 1x denně	Plazmatické hladiny tenofoviru zůstávají beze změny při současném podávání spolu nevirapinem. Plazmatické hladiny nevirapinu se nemění při současném podávání spolu s tenofovirem.	Tenofovir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Zidovudin 100-200 mg 3x denně	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin nemá vliv na jeho farmakokinetiku.	Zidovudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.
<i>NNRTI (NENUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)</i>		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenzu a přípravku Viramune (viz bod 4.4), pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenzu nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Etravirin	Současné podávání etravirinu spolu s nevirapinem může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací etravirinu, a tím ke ztrátě jeho terapeutického účinku.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).

PI (INHIBITORY PROTEÁZ)		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně</p>	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v porovnání s 300/100 mg bez nevirapinu)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	<p>Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir a přípravku Viramune (viz bod 4.4).</p>
<p>Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně</p>	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>Darunavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.</p>
<p>Fosamprenavir 1400 mg 2x denně</p>	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Viramune, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem (viz bod 4.4).</p>

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	Amprenavir AUC \leftrightarrow 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} \leftrightarrow 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Kombinaci fosamprenavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Lopinavir/ritonavir (tobolky) 400/100 mg 2x denně	<u>Dospělí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Doporučuje se zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 533/133 mg (4 tobolky) nebo 500/125 mg (5 tablet 100/25 mg) 2x denně s jídlem v kombinaci s přípravkem Viramune. Není nutná úprava dávky přípravku Viramune při současném podávání s lopinavirem.
Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² (perorální roztok) 2x denně	<u>Pediatričtí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 300/75 mg/m ² 2x denně spolu s jídlem, je-li podávána spolu s přípravkem Viramune, a to zejména u pacientů, u kterých existuje podezření na sníženou citlivost vůči kombinaci lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x denně	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Současné podávání ritonaviru nevede k žádným klinicky významným změnám plazmatických hladin nevirapinu.	Ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir	Omezené údaje, které jsou k dispozici o měkkých gelových tobolkách sachinaviru posíleného o ritonavir, nesvědčí o žádné klinicky významné interakci mezi sachinavirem posíleným o ritonavir a nevirapinem.	Kombinaci sachinavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x denně	Nebyla provedena žádná specifická studie vzájemné lékové interakce. Omezené údaje dostupné z fáze IIa studie u HIV-infikovaných pacientů ukázaly klinicky nevýznamný 20% pokles C_{min} tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY VSTUPU (INHIBITORY FÚZE)		
Enfuvirtid	Vzhledem k metabolické dráze se neočekávají žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi enfuvirtidem a nevirapinem.	Enfuvirtid a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Maravirok 300 mg 1x denně	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C_{min} ND Maravirok C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) v porovnání s historickými kontrolami Koncentrace nevirapinu neměřeny, neočekává se nějaký vliv.	Maravirok a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY INTEGRÁZY		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakce nebyly studovány. Kobicistat, inhibitor cytochromu P450 3A, významně inhibuje jaterní enzymy stejně jako ostatní metabolické procesy. Proto by pravděpodobně současné podávání mohlo způsobit změnu plazmatických hladin kobicistatu a přípravku Viramune.	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Viramune s elvitegravirem v kombinaci s kobicistatem (viz bod 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x denně	Nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k metabolické cestě raltegraviru se neočekává nějaká interakce.	Raltegravir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin 500 mg 2x denně</p>	<p>Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Expozice vůči klarithromycinu byla významně snížena, expozice vůči 14-OH metabolitu zvýšena. Protože aktivní metabolit klarithromycinu má sníženou aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, celková aktivita proti patogenu může být změněná. Je třeba zvážit alternativy klarithromycinu, jako je azithromycin. Doporučuje se pečlivé sledování možných jaterních abnormalit.</p>
<p>Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriřabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Byl hlášen klinicky nevýznamný nárůst zjevné clearance nevirapinu (o 9 %) v porovnání s historickými údaji.</p>	<p>Není pozorován žádný významný vliv na průměrné farmakokinetické parametry riřabutinu a přípravku Viramune.</p> <p>Riřabutin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.</p> <p>Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě u pacientů může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči riřabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity riřabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.</p>
<p>Riřampicin 600 mg 1x denně</p>	<p>Riřampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Riřampicin C_{min} ND Riřampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Současné podávání riřampicinu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4). Lékaři, kteří potřebují léčit pacienty současně infikované tuberkulózou a užívající režim léků obsahující přípravek Viramune, mohou zvážit současné podávání riřabutinu místo riřampicinu.</p>

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg 1x denně	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.	Vzhledem k riziku zvýšené expozice vůči přípravku Viramune je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.
Itrakonazol 200 mg 1x denně	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.	Je třeba zvážit zvýšení dávky ittrakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.
Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C		
Adefovir	Výsledky studií <i>in vitro</i> ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s adefovirem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Adefovir neovlivňoval žádnou z běžných izoforem CYP, o kterých je známo, že jsou zapojeny do metabolismu léků u lidí, a je vylučován renálně. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Adefovir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibitorem enzymů cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické cestě entekaviru není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Entekavir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.

Interferony (pegylovaný interferon alfa 2a a alfa 2b)	Interferony nemají žádný známý účinek na CYP 3A4 nebo 2B6. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Interferony a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Ribavirin	Výsledky <i>in vitro</i> studií ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s ribavirinem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450, a ze studií toxicity neexistují žádné důkazy, že ribavirin indukuje jaterní enzymy. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Ribavirin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Telbivudin	Telbivudin není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické dráze telbivudinu není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Telbivudin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interakce mezi nevirapinem a antitrombotickým přípravkem warfarinem je komplexní, s potenciálem jak pro nárůst tak pro pokles času koagulace při současném podávání.	Je nutná pečlivá monitorace úrovně antikoagulace.
KONTRACEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron-acetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Současné podávání přípravku Viramune neměnilo supresivní efekt DMPA na ovulaci. DMPA a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Perorální hormonální kontraceptiva nesmí být používána jako jediná metoda kontracepce u žen užívajících přípravek Viramune (viz bod 4.4). Nebyly stanoveny přiměřené dávky hormonálních kontraceptiv (perorálních nebo v jiné formě aplikace) jiných než DMPA v kombinaci s přípravkem Viramune s ohledem na bezpečnost a účinnost.
Norethisteron (NET) 1,0 mg 1x denně	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDY		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Viramune, musí být monitorovány projevy abstinenčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Sérové hladiny nevirapinu se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy metabolizující léčivý přípravek a/nebo jeho transportní proteiny.	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí současně podávat s přípravkem Viramune (viz bod 4.3). Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, zkontrolujte hladiny nevirapinu a, pokud je to možné, hladinu viru a podávání třezalky ukončete. Hladiny nevirapinu mohou po ukončení podávání třezalky tečkované stoupnout. Může nastat nutnost úpravy dávky přípravku Viramune. Indukční efekt může po ukončení léčby třezalkou tečkovanou přetrvávat nejméně dva týdny.

Další informace:

Metabolity nevirapinu: Studie s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že tvorba hydroxylovaných metabolitů nevirapinu nebyla ovlivněna dapsonem, rifabutinem, rifampicinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem. Ketokonazol a erythromycin významně inhibovaly tvorbu hydroxylovaných metabolitů nevirapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku by neměly užívat perorální antikoncepční přípravky jako jedinou metodu antikoncepce, protože nevirapin může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Aktuálně dostupné údaje u těhotných žen nesvědčí pro malformace nebo fetoneonatální toxicitu. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Ve studiích reprodukce u březích potkanů a králíků nebyla zjištěna žádná zjevná teratogenita (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Při předepisování nevirapinu těhotným ženám je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.4). Protože hepatotoxicita je častější u žen s počtem buněk CD4 vyšším než 250 buněk/mm³ s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě (50 nebo více kopií/ml), je třeba při terapeutickém rozhodnutí brát tyto okolnosti v úvahu (viz bod 4.4). Není dostatek údajů pro potvrzení, že absence zvýšeného rizika toxicity, které je pozorováno u již léčených žen na začátku léčby nevirapinem s nedetekovatelnou virovou náloží (méně než 50 kopií/ml HIV-1 v plazmě) a počtem CD4+ buněk nad 250 buněk/mm³, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyřazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity byly zjištěny důkazy svědčící pro vznik poruch fertility potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Specifické studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pacienti by však měli být upozorněni na to, že se během léčby přípravkem Viramune může vyskytnout únava. Proto se při řízení vozidel nebo obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost. Pokud pacienti pociťují únavu, měli by se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě přípravkem Viramune ve všech klinických studiích byly vyrážka, alergické reakce, hepatitida, abnormální jaterní testy, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, únava, horečka, bolest hlavy a svalů.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, závažná hepatitida/jaterní selhání a poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovaná vyrážkou s konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím vyžadujícím přísné monitorování (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky, které mohou mít případný vztah k podávání Viramune. Odhady frekvence výskytu jsou založeny na údajích shromážděných z klinických studií v případech, kdy se jednalo o příčinný vztah k podávání Viramune.

Četnost nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté granulocytopenie
Méně časté anémie

Poruchy imunitního systému

Časté hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky)
Méně časté anafylaktická reakce
Vzácné poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Poruchy nervového systému

Časté bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Časté hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,9%)
Méně časté žloutenka
Vzácné fulminantní hepatitida (může být fatální)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté vyrážka (12,5%)
Méně časté Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (může být fatální) (0,2%),
angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté bolest svalů, bolest kloubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté pyrexie, únava

Vyšetření

Časté abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení transamináz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gama-glutamyltransferázy; zvýšení jaterního enzymu; hypertransaminazemie)
Méně časté snížení hladiny fosforu v krvi; zvýšení krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve studii I100.1090, ve které byla zaznamenána většina souvisejících nežádoucích účinků (n = 28), měli pacienti léčení placebem vyšší výskyt granulocytopenie (3,3%) než pacienti léčení nevirapinem (2,5%).

Anafylaktická reakce byla zjištěna při sledování po uvedení na trh, ale nebyla pozorována v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odvozena ze statistické kalkulace na základě celkového počtu pacientů léčených nevirapinem v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 2718).

Pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku byly pozorovány v klinických studiích při současném podávání tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pankreatitida, periferní neuropatie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je nevirapin použit v kombinaci s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny léčbou nevirapinem. Vzácně byly hlášeny syndromy hepatorenálního selhání.

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kůže a podkožní tkáň

Nejběžnějším projevem toxicity nevirapinu je kožní vyrážka, v režimech kombinované léčby v kontrolovaných studiích se objevila kožní vyrážka ve spojitosti s Viramune u 12,5% pacientů.

Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědících nebo nesvědících, jsou lokalizovány na trupu, tváři a končetinách. Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaktické reakce, angioedém a kopřivka).

Vyrážky vyskytující se samotné nebo v souvislosti s polékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovanými vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce.

U pacientů léčených nevirapinem se objevují závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Byly zaznamenány fatální případy SJS, TEN a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Většina závažných vyrážek se objevila v průběhu prvních 6 týdnů léčby, některé z těchto případů vyžadovaly hospitalizaci. U jednoho pacienta bylo třeba provést chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

Hepatobiliární

Nejčastěji pozorovanými abnormalitami laboratorních testů je zvýšení hodnot jaterních testů včetně ALT, AST, GMT, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Asymptomatická zvýšení GMT jsou nejčastější.

Byly hlášeny případy žloutenky. U pacientů léčených nevirapinem byly popsány případy hepatitidy (těžké a život ohrožující hepatotoxicity, včetně fatální fulminantní hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů byly nejlepším ukazatelem v předpovědi vzniku závažné jaterní příhody. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje přísné monitorování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s 361 dětskými pacienty, z nichž většina dostávala kombinovanou léčbu se zidovudinem a/nebo didanosinem, bylo shledáno, že v souvislosti s léčbou nevirapinem byly nejčastější nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých pacientů. Granulocytopenie byla u dětí pozorována častěji. V otevřené klinické studii (ACTG 180) bylo vyhodnoceno, že granulocytopenie souvisí s podávaným léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podávaným léčivým přípravkem 1,6% (u 5 z 305 pacientů). U této skupiny populace byly zaznamenány ojedinělé případy Stevens-Johnsonova syndromu či Stevens-Johnsonova syndromu spolu s toxickou epidermální nekrolýzou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Viramune v rozsahu dávek od 800 do 6 000 mg na den při podávání po dobu až 15 dní. U pacientů se předávkování projevovalo otoky, erythema nodosum, únavou, horečkou, bolestí hlavy, nespavostí, nauzeou, plicní infiltrací, kožní vyrážkou, závratěmi, zvracením, zvýšením transamináz a úbytkem tělesné hmotnosti. Po přerušení terapie nevirapinem tyto účinky mizí.

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ silného neúmyslného předávkování novorozence. Podaná dávka byla 40násobek doporučené dávky 2 mg/kg/den. Byla zjištěna mírná izolovaná neutropenie a hyperlaktatemie, které spontánně vymizely během jednoho týdne bez klinických komplikací. Rok poté vývoj dítěte zůstal normální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód J05AG01

Mechanismus účinku

Nevirapin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Nevirapin je nekompetitivní inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibiční účinek na reverzní transkriptázu viru HIV-2 nebo na eukaryotické DNA polymerázy alfa, beta, gama nebo delta.

Antivirová aktivita *in vitro*

Hodnota mediánu EC_{50} nevirapinu (50% inhibiční koncentrace) byla 63 nmol proti panelu skupiny M HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, F, G, a H a cirkulujících rekombinantních forem (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG a CRF12_BF replikujících se v lidských embryonálních ledvinových buňkách 293 (buňky HEK 293). U panelu 2 923 klinických HIV-1 izolátů převážně podtypu B byla průměrná hodnota EC_{50} 90 nmol. Podobné hodnoty EC_{50} jsou zjištěny, když se antivirová aktivita nevirapinu měří v mononukleárních buňkách periferní krve, v makrofázích odvozených z monocytů nebo v lymfoblastoidní buněčné linii. V buněčné kultuře nevykázal nevirapin žádnou antivirovou aktivitu proti izolátům HIV-1 skupiny O nebo izolátům HIV-2.

Nevirapin v kombinaci s efavirenzem vykazoval silnou antagonistickou aktivitu vůči HIV-1 *in vitro* (viz bod 4.5) a působil aditivně až antagonisticky s inhibitorem proteáz ritonavirem a s inhibitorem fúze enfuvirtidem. Nevirapin vykazoval aditivní až synergickou aktivitu proti HIV-1 v kombinaci s inhibitory proteáz amprenavirem, atazanavirem, indinavirem, lopinavirem, sachinavirem a tipranavirem a s NRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem a zidovudinem. Aktivita nevirapinu proti HIV-1 byla *in vitro* antagonizována léčivým přípravkem proti viru hepatitidy B (HBV) adefovirem a léčivým přípravkem proti viru hepatitidy C (HCV) ribavirinem.

Rezistence

V buněčné kultuře se objevují HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí (100 - 250x) vůči nevirapinu. Genotypová analýza prokázala mutace Y181C a/nebo V106A genu HIV-1 RT v závislosti na kmeni viru a použité buněčné linii. Čas do vzniku rezistence vůči nevirapinu v buněčné kultuře se nezměnil, když selekce zahrnovala nevirapin v kombinaci s několika dalšími NNRTI.

Genotypová analýza izolátů od pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých došlo k virologickému selhání (n=71), a kteří dostávali nevirapin jednou denně (n=25) nebo dvakrát denně (n=46) v kombinaci s lamivudinem a stavudinem po dobu 48 týdnů, ukázala, že izoláty od 8/25 respektive od 23/46 pacientů obsahovaly jednu nebo více z následujících substitucí, spojených s rezistencí vůči NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Zkřížená rezistence

In vitro byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k efavirenzu. V závislosti na výsledcích testů rezistence může být následně použit režim obsahující etravirin. Zkřížená rezistence mezi nevirapinem a inhibitory HIV proteázy, inhibitory HIV integrázy nebo inhibitory vstupu HIV je nepravděpodobná, protože cíle zúčastněných enzymů jsou odlišné. Podobně je nízký i potenciál na zkříženou rezistenci mezi nevirapinem a NRTI, protože molekuly mají odlišná vazebná místa na reverzní transkriptáze.

Klinické výsledky

Viramune bylo hodnoceno u pacientů dosud neléčených i u pacientů již léčených.

Studie u dosud neléčených pacientů

Studie 2NN

Dvojitá nenukleosidová studie 2 NN byla randomizovaná otevřená multicentrická prospektivní studie srovnávající nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy nevirapin, efavirenz a oba léčivé přípravky užívané společně.

1216 pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kopií/ml ve výchozím stavu bylo rozřazeno k užívání přípravku Viramune 400 mg jednou denně, přípravku Viramune 200 mg dvakrát denně, efavirenzu 600 mg jednou denně nebo přípravku Viramune (400 mg) a efavirenzu (800 mg) jednou denně, plus stavudinu a lamivudinu po dobu 48 týdnů. Primární koncový ukazatel, selhání léčby, byl definován jako pokles plazmatické hladiny HIV-1 RNA v prvních 12 týdnech menší než $1 \log_{10}$ nebo dvě po sobě jdoucí měření více než 50 kopií/ml od 24. týdne dále nebo progresse onemocnění.

Medián věku byl 34 let a asi 64% pacientů tvořili muži, medián počtu CD4 buněk byl 170 buněk na mm^3 ve skupině přípravku Viramune dvakrát denně a 190 buněk na mm^3 ve skupině efavirenzu. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné významné rozdíly v demografických a výchozích charakteristikách.

Předem určené srovnávání primární účinnosti probíhalo mezi léčebnou skupinou s přípravkem Viramune dvakrát denně a léčebnou skupinou s efavirenzem.

Dávkovací režim nevirapinu dvakrát denně a dávkovací režim efavirenzu nebyly významně odlišné ($p=0,091$) z hlediska účinnosti měřené výskytem selhání léčby nebo kteroukoliv složku selhání léčby včetně virologického selhání.

Společné užívání nevirapinu (400 mg) plus efavirenz (800 mg) bylo spojováno s nejvyšší četností klinických nežádoucích příhod a s nejvyšším podílem selhání léčby (53,1%). Jelikož režim nevirapinu plus efavirenz neměl přídatnou účinnost a způsoboval více nežádoucích příhod než oba léčivé přípravky podávané jednotlivě, nedoporučuje se tento dávkovací režim.

20% pacientů, kteří byli přiřazeni do skupiny, kde byl podáván nevirapin dvakrát denně, a 18% pacientů, kterým byl podáván efavirenz, měli alespoň jednu klinickou nežádoucí příhodu stupně 3 nebo 4. Klinická hepatitida hlášená jako klinická nežádoucí příhoda se objevila u 10 (2,6%) pacientů ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a u 2 (0,5%) pacientů ve skupině s efavirenzem. Poměr pacientů s alespoň jednou laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 byl 8,3% ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a 4,5% pro efavirenz. Z pacientů s laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 bylo ve skupině s nevirapinem dvakrát denně 6,7% současně nakažených virem hepatitidy B a 20% virem hepatitidy C, ve skupině s efavirenzem bylo 5,6% současně nakažených virem hepatitidy B a 11,1% virem hepatitidy C.

Tříletá následná studie 2NN

Jde o retrospektivní multicentrickou studii srovnávající 3-letou antivirovou účinnost přípravku Viramune a efavirenzu v kombinaci se stavudinem a lamivudinem u pacientů ze studie 2NN od 49. týdne do 144. týdne. Pacienti, kteří se účastnili studie 2NN a byli stále aktivně sledováni ve 48. týdnu, kdy studie skončila, a byli nadále léčeni na klinice provádějící studii, byli požádáni o účast v této následné studii. Primární koncové ukazatele studie (procento pacientů se selháním léčby) a sekundární koncové ukazatele studie, stejně jako základní terapie, byly podobné jako v původní studii 2NN.

V této studii byla zdokumentována setrvalá odpověď na Viramune po dobu nejméně tři let a byla demonstrována rovnocennost v rozsahu 10% mezi přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně a efavirenzem, pokud jde o selhání léčby. Jak primární ($p = 0,92$) tak sekundární koncové ukazatele nevykázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi efavirenzem a přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně.

Studie u již léčených pacientů

Studie NEFA

Studie NEFA je kontrolovaná prospektivní randomizovaná studie, která hodnotila možnosti léčby u pacientů, kteří z léčebného režimu, jehož základem jsou inhibitory proteázy (PI), a kteří mají nedetekovatelnou nálož (viru), přecházejí na přípravek Viramune, efavirenz nebo abakavir. Studie randomizovaně přidělila 460 dospělých pacientů, kteří užívali dva nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a alespoň jeden PI, a jejichž plazmatické hladiny HIV-1 RNA byly nižší než 200 kopií/ml nejméně po dobu šesti předcházejících měsíců, k přechodu z PI na přípravek Viramune (u 155 pacientů), efavirenz (u 156 pacientů) nebo abakavir (u 149 pacientů). Primární koncový ukazatel studie byl úmrtí, progresse do syndromu získaného imunodeficitu (AIDS) nebo zvýšení hladiny HIV-1 RNA na 200 kopií na mililitr nebo více.

Po 12 měsících byl odhad pravděpodobnosti dosažení koncového ukazatele podle Kaplan-Meierové 10% ve skupině přípravku Viramune, 6% ve skupině efavirenzu a 13% ve skupině abakaviru ($p=0,10$ podle analýzy podle původního léčebného záměru = podle ITT analýzy).

Celkový výskyt nežádoucích příhod byl významně nižší (61 pacientů neboli 41%) ve skupině s abakavirem než ve skupině s nevirapinem (83 pacientů neboli 54%) nebo ve skupině s efavirenzem (89 pacientů neboli 57%). Významně méně pacientů ve skupině s abakavirem (9 pacientů neboli 6%) než ve skupině s nevirapinem (26 pacientů neboli 17%) nebo ve skupině s efavirenzem (27 pacientů neboli 17%) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu nežádoucích příhod.

Perinatální přenos

Byly provedeny četné studie zkoumající podávání Viramune, pokud jde o perinatální přenos, zejména studie HIVNET 012. Tato studie ukázala významné snížení přenosu při použití jednorázové dávky nevirapinu (13,1 % ($n = 310$) ve skupině Viramune oproti 25,1 % ($n = 308$) u skupiny s ultrakrátkým podáváním zidovudinu ($p = 0,00063$). Monoterapie pomocí Viramune byla spojena s vývojem rezistence vůči NNRTI. Jednorázová dávka nevirapinu u matky nebo kojence může vést ke snížení účinnosti, pokud je později během 6 měsíců či dříve u těchto pacientů zaveden léčebný režim proti viru HIV, který zahrnuje nevirapin. Kombinací jiných antiretrovirových léků s jednorázovou dávkou nevirapinu se nebezpečí rezistence vůči nevirapinu snižuje. Pokud jsou k dispozici jiné antiretrovirové léky, je nutno režim jednorázové dávky Viramune kombinovat s jinými účinnými antiretrovirovými (jak se doporučuje v mezinárodně uznávaných pokynech).

Klinický význam těchto údajů pro evropskou populaci nebyl stanoven. Navíc v případě podávání Viramune v jedné dávce k prevenci vertikálního přenosu infekce virem HIV-1 nelze vyloučit u matky i dítěte riziko vzniku hepatotoxicity.

Pediatrická populace

Výsledky 48týdenní analýzy jihoafrické studie BI 1100.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m² nevirapinu byly dobře tolerovány a byly účinné v léčbě pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky. Výrazné procentuální zlepšení počtu CD4+ buněk bylo pozorováno během 48. týdne u obou skupin dávkování. Také oba dávkovací režimy byly účinné ve snížení virové nálože. V této 48týdenní studii nebyly ani v jedné skupině pozorovány žádné neočekávané nálezy týkající se bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viramune tablety a perorální suspenze mají srovnatelnou biologickou dostupnost a jsou zaměnitelné v dávkách do 200 mg.

Absorpce: Nevirapin je snadno absorbován (>90%) po perorálním podání u zdravých dobrovolníků i u dospělých s infekcí virem HIV-1. Absolutní biologická dostupnost u 12 zdravých dobrovolníků po jednorázové dávce byla $93 \pm 9\%$ (směrodatná odchylka) u tablet 50 mg a $91 \pm 8\%$ pro perorální roztok. Vrcholové plazmatické koncentrace $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{mol}$) byly dosaženy po 4 hodinách po jednorázové dávce 200 mg. Po opakovaném podávání jevíly vrcholové koncentrace nevirapinu lineární nárůst v dávkovém rozmezí 200 až 400 mg/den. Údaje získané z literatury vycházející z poznatků u 20 HIV infikovaných pacientů svědčí o tom, že v rovnovážném stavu činí C_{max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) a C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) s AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$) u pacientů při dávce 200 mg nevirapinu 2x denně. Ostatní publikovaná data podporují tyto závěry. Dlouhodobá účinnost je pravděpodobnější u pacientů, u nichž dolní hranice přesáhne $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuce: Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu (V_{dss}) $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, což naznačuje, že nevirapin je rozsáhle distribuován v lidském těle. Nevirapin snadno přestupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce. Je asi ze 60 % vázán na plazmatické proteiny v rozmezí plazmatických koncentrací 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrace nevirapinu v lidském mozkomíšním moku ($n=6$) byly 45 % ($\pm 5\%$) koncentrací v plazmě; tento poměr je přibližně roven frakci nevázané na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace: Studie *in vivo* u člověka a *in vitro* studie na humánních jaterních mikrozomech prokázaly, že nevirapin je rozsáhle biotransformován oxidativním metabolismem cytochromu P450 na několik hydroxylovaných metabolitů. Studie *in vitro* na humánních jaterních mikrozomech naznačují, že oxidativní metabolismus nevirapinu je zprostředkován primárně izoenzymy z CYP3A rodiny cytochromu P450, ačkoliv další izoenzymy mohou hrát vedlejší roli. V bilančně-exkreční zátěžové studii u osmi zdravých mužských dobrovolníků byl nevirapin podáván do dosažení rovnovážného stavu v dávce 200 mg 2x denně a poté byla podána jednotlivá dávka 50 mg radioaktivně značeného ¹⁴C-nevirapinu. Znovu bylo zachyceno přibližně $91,4 \pm 10,5\%$ radioaktivní dávky, z toho v moči $81,3 \pm 11,1\%$, což značí primárně renální cestu vylučování ve srovnání se stolicí ($10,1 \pm 1,5\%$). Více než 80 % radioaktivní dávky v moči tvořily hydroxylované metabolity konjugované s glukuronidem. Primární cestu biotransformace a eliminace nevirapinu u člověka tedy představuje jeho metabolizace cytochromem P450, glukuronidace a močové vylučování glukuronidovaných metabolitů. Pouze malá část (< 5 %) radioaktivity v moči (která představuje < 3 % celkové dávky) byla tvořena mateřskou sloučeninou; proto tedy renální vylučování hraje minimální roli v eliminaci mateřské sloučeniny.

Bylo prokázáno, že nevirapin je induktorem jaterních metabolických enzymů - cytochromu P450. Farmakokinetika autoindukce je charakterizována přibližně 1,5 - 2násobným nárůstem clearance nevirapinu v průběhu perorálního podávání od jedné izolované dávky po podávání trvající dva až čtyři týdny v dávce 200 - 400 mg/den. Autoindukce též vyvolává korespondující snížení poločasu terminální

fáze nevirapinu v plazmě z přibližně 45 hodin (při jednorázové dávce) na přibližně 25-30 hodin po opakovaném podávání dávek 200-400 mg/den.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetika nevirapinu po jeho jednorázovém podání byla porovnáвана u 23 pacientů s mírnou ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), středně závažnou ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) nebo závažnou ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) poruchou renálních funkcí, při renálním postižení nebo v konečném stadiu renálního onemocnění, které vyžaduje léčbu dialýzou, a u 8 pacientů s normální renální funkcí ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renální postižení (mírné, středně závažné, závažné) nevedlo k žádné významné změně farmakokinetiky nevirapinu. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou však došlo v průběhu jednotýdenní expoziční periody k 43,5 % poklesu AUC nevirapinu. Došlo též ke kumulaci hydroxymetabolitů nevirapinu v plazmě. Výsledky naznačují, že přídatná léčba nevirapinem dodatečnou dávkou 200 mg Viramune po každé dialýze by pomohla kompenzovat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu.

Porucha funkce jater: Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnáвала 46 pacientů s mírnou (n=17; skóre Ishak 1-2), středně závažnou (n=20; skóre Ishak 3-4), nebo závažnou (n=9; skóre Ishak 5-6, Child-Pugh A u 8 pacientů, u 1 nebylo možno skóre Child-Pugh uplatnit) jaterní fibrózou jako ukazatelem zhoršení jaterní funkce.

Pacienti zařazení ve studii byli léčeni antiretrovirovou terapií, která obsahovala Viramune v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu nejméně 6 týdnů před odběrem vzorků k hodnocení farmakokinetiky. Medián délky terapie byl 3,4 roku. V této studii s opakovaným podáváním se farmakokinetika nevirapinu a jeho pěti oxidativních metabolitů neměnila.

Avšak přibližně u 15% z těchto pacientů s jaterní fibrózou byly minimální koncentrace nevirapinu vyšší než 9 000 ng/ml (dvojnásobek obvyklé průměrné koncentrace). Pacienti s poruchou funkce jater by proto měli být pečlivě sledováni, pokud jde o možné známky léčivým přípravkem navozené toxicity.

Ve studii farmakokinetiky s jednorázovým podáním dávky 200 mg nevirapinu u HIV negativních pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), bylo pozorováno významné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) nevirapinu u jednoho pacienta s ascitem ze skupiny Child-Pugh B, což naznačuje, že u pacientů se zhoršující se jaterní funkcí a s ascitem může hrozit nebezpečí akumulace nevirapinu v systémovém oběhu. Protože při opakovaném podávání nevirapinu navozuje svůj vlastní metabolismus, tato studie s podáním jednotlivé dávky nemusí odrážet dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku nevirapinu při jeho opakovaném podávání (viz bod 4.4).

Pohlaví a starší pacienti

V mezinárodní studii 2NN byla provedena podstudie populační farmakokinetiky u 1077 pacientů, mezi kterými bylo 391 žen. U žen byla clearance nevirapinu o 13,8% nižší než u mužů. Tento rozdíl není považován za klinicky významný. Vzhledem k tomu, že ani tělesná hmotnost ani index tělesné hmotnosti (BMI) neměly vliv na clearance nevirapinu, nelze vliv pohlaví vysvětlit velikostí těla.

Farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 infikovaných dospělých pacientů nejeví změny v závislosti na věku (v rozmezí 19 - 68 let) nebo v závislosti na rase (černé, hispánské, bílé). Podávání nevirapinu však nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Pediatrická populace

Údaje týkající se farmakokinetiky nevirapinu byly odvozeny ze dvou hlavních zdrojů: 48týdenní pediatrické studie v Jižní Africe (BI 1100.1368) zahrnující 123 HIV-1 pozitivních pacientů, neléčených

antiretrovirotiky ve věku 3 měsíců až 16 let; a společné analýzy pěti protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) zahrnujících 495 pacientů ve věku 14 dní až 19 let.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientů (věkové rozmezí 0,77-13,7 let) ve skupině s častými odběry krve ukázaly, že clearance nevirapinu do jisté míry stoupá se zvyšujícím se věkem v souladu se zvyšujícím se povrchem těla. Při dávkování nevirapinu 150 mg/m² 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/m² 1x denně) byl geometrický průměr nebo průměr v nejnižších koncentracích nevirapinu mezi 4 – 6 µg/ml (v porovnání s daty u dospělých). Pozorovaná rozmezí koncentrací byla navíc srovnatelná mezi oběma metodami.

Společná analýza protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 a 403 vzala v úvahu pro hodnocení pediatrických pacientů mladších 3 měsíců (n=17) zařazených do těchto PACTG studií. Pozorované plazmatické koncentrace nevirapinu byly v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých a zbytku pediatrické populace, ale byly více varabilní mezi pacienty, zejména ve druhém měsíci života.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by bylo odlišné od rizika pozorovaného v klinických studiích. Ve studiích kancerogenity vyvolával nevirapin vznik jatrných nádorů u potkanů a u myší. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jatrných enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Povidon 25
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro zahájení léčby:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blistr (7 tablet v blistru).

Krabičky obsahující 2 blistry (14 tablet).

Balení pro udržovací léčbu:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blistr (10 tablet v blistru).

Krabičky obsahující 6 nebo 12 blisterů (60 nebo 120 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/055/001 (60 tablet)

EU/1/97/055/003 (120 tablet)

EU/1/97/055/004 (14 tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. února 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.