

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viramune 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 50 mg (bezvodý).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 50 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Žluté, kulaté a bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním. Tablety s prodlouženým uvolňováním mají průměr přibližně 7 mm s vyraženým označením V5 na jedné straně a symbolem společnosti na straně druhé. Tableta s prodlouženým uvolňováním se nesmí dělit.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Viramune je indikováno v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospívajících a dětí ve věku tří let a starších, které jsou schopné spolknout tabletu, infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Tablety s prodlouženým uvolňováním nejsou vhodné pro 14denní úvodní periodu u pacientů, kteří začínají užívat nevirapin. Měly by být užívány jiné lékové formy nevirapinu, jako jsou tablety s okamžitým uvolňováním nebo perorální suspenze (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním Viramune je v kombinaci s nukleosidovými 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 by mělo být podáváno lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

#### Dávkování

##### *Pediatrická populace*

#### Použití u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících

Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním lze dávkovat na základě hmotnosti pacienta nebo na základě výpočtu jeho tělesného povrchu (BSA = body surface area).

Úvodní dávkování přípravku Viramune 200 mg tablety nebo Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze (po dobu prvních 14 dní):

Všichni pediatričtí pacienti by měli léčbu zahájit dávkou 150 mg/m<sup>2</sup> (výpočet BSA za použití přepočtu podle Mostellera) nebo dávkou 4 mg/kg tělesné hmotnosti, která se podává jednou denně po dobu prvních 14 dní. Tato úvodní perioda by měla být dodržena, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky. Úvodní perioda není nutná, jestliže je pacient již dlouhodobě léčen dvakrát denně přípravkem Viramune 200 mg tablety nebo Viramune perorální suspenze.

Udržovací dávkování přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně (po úvodní periodě):

Doporučené perorální dávky pro pediatrické pacienty určené na základě tělesného povrchu BSA jsou uvedeny v následující tabulce.

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty podle BSA po úvodní periodě

BSA (m <sup>2</sup> )	Dávka přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním (mg)
0,58-0,83	200 (2 x 100 mg nebo 4 x 50 mg)
0,84-1,16	300 (3 x 100 mg nebo 6 x 50 mg)
≥ 1,17	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Přepočet podle Mostellera: BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{výška(cm)} \times \text{hmotnost(kg)}}{3600}}$$

Doporučené perorální dávky pro pediatrické pacienty určené na základě jejich tělesné hmotnosti jsou uvedeny v následující tabulce. Doporučená pediatrická dávka určená na základě tělesné hmotnosti je závislá na věku pacienta, liší se doporučené dávky pro děti ve věku 3 až < 8 let a dávky pro děti ve věku 8 let a starší.

Hmotnostní rozmezí (kg) pro pacienty ve věku < 8 let	Hmotnostní rozmezí (kg) pro pacienty ve věku ≥ 8 let	Dávka přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním (mg)
12,5-17,8	17,9 až 31,2	200 (2 x 100 mg nebo 4 x 50 mg)
17,9-24,9	31,3 až 43,7	300 (3 x 100 mg nebo 6 x 50 mg)
25 a více	43,8 a více	400 (1 x 400 mg)

Tělesná hmotnost nebo tělesný povrch BSA všech pediatrických pacientů musí být často kontrolovány, protože podle nich je nutné upravovat podané dávky.

Viramune je třeba kombinovat s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky. U současně podávaných léčiv je třeba dodržovat doporučené dávky uvedené výrobcem přípravku.

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 12 hodin od doby, kdy si měl dávku vzít, měl by dávku užít co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy si měl dávku vzít, měl by užít až další dávku v obvyklém čase.

Alternativně jsou k dispozici tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 100 mg pro pediatrické pacienty ve věku 3 let a starší pro podávání jednou denně po úvodní periodě (viz Souhrn údajů o přípravku Viramune 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním). Dále je pro všechny věkové skupiny k dispozici léková forma perorální suspenze s okamžitým uvolňováním pro podávání dvakrát denně (viz příslušný Souhrn údajů o přípravku).

#### Použití u dětí mladších 3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním u dětí mladších než 3 roky nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné informace.

Pro pacienty mladší než 3 roky a všechny ostatní věkové skupiny je k dispozici léková forma perorální suspenze s okamžitým uvolňováním (viz příslušný Souhrn údajů o přípravku).

#### Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

Celková denní dávka nesmí během léčby nikdy přesáhnout 400 mg u žádného pacienta. Pacientům je třeba zdůraznit nutnost užívat přípravek Viramune každý den tak, jak je předepsáno.

U pacientů, u kterých se objevila kožní vyrážka během úvodní 14denní periody, by se nemělo začínat s léčbou přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, dokud vyrážka nevyjmizí. Výskyt ojedinělé vyrážky by měl být pozorně sledován (viz bod 4.4). Přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním v dávkovacím režimu 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 přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním po dobu 2 týdnů.

Projevy toxicity, které vyžadují přerušování užívání Viramune (viz bod 4.4).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší lidé*

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů starších 65 let.

##### *Porucha funkce ledvin*

U dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje dialýzu, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu s okamžitým uvolňováním po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu  $\geq 20$  ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují dialýzu, se doporučuje po každé dialýze podat dodatečnou dávku přípravku Viramune perorální suspenze nebo Viramune tablety s okamžitým uvolňováním. Tato dodatečná dávka představuje 50% doporučené denní dávky přípravku Viramune perorální suspenze nebo Viramune tablety s okamžitým uvolňováním, což pomůže vyrovnat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce ledvin a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

##### *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). Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce jater a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

#### Způsob podání

Tablety s prodlouženým uvolňováním by měly zapíjeny tekutinou a nesmí se rozlamovat ani žvýkat. 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 přípravku Viramune 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, kteří 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 přípravku Viramune 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 nevirapinem (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/mm<sup>3</sup> u dospělých žen a >400/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/mm<sup>3</sup>, 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 dodrženy dávky, 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 Viramune 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 s okamžitým uvolňováním) 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 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 nesmí začít s užíváním přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, dokud nevymizí jakákoli vyrážka, která se objevila během úvodní dvoutýdenní periody léčby přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním. Dávkovací režim jednou denně přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním 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 nevirapinem 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. V retrospektivní analýze dat získaných z klinických studií u pacientů s přípravkem Viramune tablety s okamžitým uvolňováním bylo riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou u žen 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. Převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4+ buněk  $> 250$  buněk/mm<sup>3</sup> měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků ve srovnání s ženami s počtem CD4+ buněk  $< 250$  buněk/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> (6,3% proti 1,2% u mužů s počtem CD4+ buněk  $<400$  buněk/mm<sup>3</sup>). 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 poučení, 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.

U pacientů s dávkovacím režimem Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně, kteří přejdou na Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně, není nutná změna ve schématu jejich sledování.

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 nevirapinu podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počátečním dávkovacím režimu Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní, následovaným režimem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním jednou 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 nasazen pacientům, u kterých musel být trvale vysazen z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.**

#### Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune nebyla stanovena 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.

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

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 jiroveci*. 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), 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, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), boceprevir, 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 dřevnou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Neexistují žádné údaje o zaměnitelnosti přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 100 mg nebo 50 mg za tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 400 mg, a proto by dospělí pacienti neměli užívat tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg ani 100 mg.

**Laktosa:** Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují v maximální doporučené denní dávce 400 mg laktosu.

Pacienti s vzácnými dědičnými formami nesnášenlivosti galaktózy, například s galaktosémií, laktázovou deficiencí nebo s glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.



Někteří pacienti hlásili výskyt zbytků tablet ve stolici, které se mohou podobat neporušeným tabletám. Na základě dosud dostupných údajů to nemá vliv na terapeutickou odpověď. Pokud pacienti hlásí takový případ, mají být ujištěni, že to neovlivňuje terapeutickou odpověď.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující údaje byly získány s přípravkem Viramune tablety s okamžitým uvolňováním, ale lze očekávat, že se vztahují na všechny formy dávkování.

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
<b>PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>NRTI (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> ND Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibítorem 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 $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> ND Stavudin C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ 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 $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C <sub>min</sub> ND Zidovudin C <sub>max</sub> $\downarrow$ 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.
<b><i>NNRTI (nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy)</i></b>		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> $\downarrow$ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenz a přípravku Viramune (viz bod 4.4), pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenz nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Delavirdin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
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).
<b>PI (inhibitory proteáz)</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 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<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C<sub>max</sub> ↔ 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<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir a přípravku Viramune (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Viramune, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem (viz bod 4.4).

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	Amprenavir AUC $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85-1,10)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C <sub>min</sub> $\uparrow$ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C <sub>max</sub> $\uparrow$ 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 $\downarrow$ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 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 <sup>2</sup> (perorální roztok) 2x denně	<u>Pediatričtí pacienti:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 0,86 (0,64-1,16)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 300/75 mg/m <sup>2</sup> 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 <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ 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, nesevředly 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 <sub>min</sub> tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

<b>INHIBITORY VSTUPU (INHIBITORY FÚZE)</b>		
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 ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 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.
<b>INHIBITORY INTEGRÁZY</b>		
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.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klarithromycin 500 mg 2x denně	Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klarithromycin C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.	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>Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C<sub>max</sub> ↑ 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 rifabutinu a přípravku Viramune.</p> <p>Rifabutin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.</p> <p>Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči rifabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity rifabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1x denně</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C<sub>min</sub> ND Rifampicin C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C<sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C<sub>max</sub> ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Současné podávání rifampicinu 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 rifabutinu místo rifampicinu.</p>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<p>Flukonazol 200 mg 1x denně</p>	<p>Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.</p>	<p>Vzhledem k riziku zvýšené expozice vůči přípravku Viramune je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.</p>
<p>Itrakonazol 200 mg 1x denně</p>	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C<sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C<sub>max</sub> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.</p>	<p>Je třeba zvážit zvýšení dávky itakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.</p>

Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C</b>		
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 izoform 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.
Boceprevir	Boceprevir je částečně metabolizován CYP3A4/5. Současné podávání bocepreviru s léky, které indukují nebo inhibují CYP3A4/5, by mohlo snížit nebo zvýšit expozici. Minimální plazmatické koncentrace bocepreviru se snížily při podávání s NNRTI s podobnou metabolickou cestou jako nevirapin. Klinický výsledek tohoto pozorovaného snížení minimálních koncentrací bocepreviru nebyl přímo hodnocen.	Současné podávání bocepreviru a Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibítozem 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.
Telaprevir	Telaprevir je metabolizován CYP3A v játrech a je substrátem glykoproteinu P. Do metabolismu mohou být zapojeny další enzymy. Společné podávání telapreviru a léčivých přípravků, které indukují CYP3A a/nebo P-gp, může snížit plazmatické koncentrace telapreviru. Nebyla provedena žádná studie lékové interakce telapreviru s nevirapinem, ale studie interakcí telapreviru s NNRTI s podobnou metabolickou dráhou jako nevirapin ukázaly pokles hladin na obou stranách. Výsledky interakčních studií telapreviru s efavirenzem ukazují, že při současném podávání telapreviru s induktory P450 je nutná opatrnost.	Při současném podávání telapreviru s nevirapinem je nutná opatrnost. Je nutno zvážit úpravu dávky telapreviru, pokud je podáván současně s Viramunem.
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.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu.  Nevirapin $C_{\min} \uparrow 1,07$	Cimetidin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
<b>ANTITROMBOTIKA</b>		
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.



<b>KONTRACEPTIVA</b>		
Depo-medroxyprogesteron-acetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔  Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 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 <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDY</b>		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C <sub>min</sub> ND Methadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Viramune, musí být monitorovány projevy abstinčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>		
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 fetoneonatalní 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyrazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

### Kojení

Nevirapin snadno prostupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce.

Doporučuje se, aby HIV pozitivní matky nekojily své děti vzhledem k riziku postnatálního přenosu viru HIV a aby přerušily kojení v případě, že užívají nevirapin.

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné specifické studie týkající se schopnosti řídit vozidla a obsluhovat stroje. Pacienti by však měli být poučeni o tom, že se během léčby nevirapinem mohou objevit nežádoucí účinky, jako je únava. Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení vozidel nebo obsluze strojů. Pokud pacienti trpí únavou, měli by se vyhnout potenciálně riskantním činnostem, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním při léčbě dosud neléčených pacientů (včetně úvodní periody s formou s okamžitým uvolňováním) v klinické studii 1100.1486 (VERxVE) byly kožní vyrážka, nauzea, abnormality jaterních testů, bolest hlavy, únava, hepatitida, bolest břicha, průjem a pyrexie. Neexistují žádné nové nežádoucí účinky u přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, které nebyly již dříve identifikovány u přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním a perorální suspenze.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky nevirapinu 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 hlášeny následující nežádoucí účinky, které mohou být v příčinné souvislosti s podáváním přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním. Četnosti uvedené níže jsou založeny na hrubé frekvenci výskytu nežádoucích účinků, které byly pozorovány ve skupinách pacientů léčených přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním (fáze úvodní periody, tabulka 1) a přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním (randomizovaná fáze/fáze udržovací léčby, tabulka 2) v klinické studii 1100.1486 u 1068 pacientů vystavených působení přípravku Viramune při současné terapii tenofovirem/emtricitabinem.

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Tabulka 1: Fáze úvodní periody, Viramune s okamžitým uvolňováním**

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté	granulocytopenie
Vzácné	anémie

##### *Poruchy imunitního systému*

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

##### *Poruchy nervového systému*

Časté	bolest hlavy
-------	--------------

##### *Gastrointestinální poruchy*

Časté	bolest břicha, nauzea, průjem
Méně časté	zvracení

##### *Poruchy jater a žlučových cest*

Méně časté	žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální)
Vzácné	hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (0,09%)

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Časté	vyrážka (6,7%)
Méně časté	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální) (0,2%), angioedém, kopřivka

##### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Méně časté	artralgie, myalgie
------------	--------------------

##### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté	únava, pyrexie
-------	----------------

### *Vyšetření*

Méně časté abnormality jaterních testů (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení aminotransferáz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; hypertransaminasémie), pokles krevního fosforu, zvýšení krevního tlaku

## **Tabulka 2: Fáze udržovací léčby, Viramune s prodlouženým uvolňováním**

### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté anémie, granulocytopenie

### *Poruchy imunitního systému*

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

### *Poruchy nervového systému*

Časté bolest hlavy

### *Gastrointestinální poruchy*

Časté bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Časté hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,6%)

Méně časté žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální)

### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Časté kožní vyrážka (5,7 %)

Méně časté Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální) (0,6 %), angioedém, kopřivka

### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

Méně časté artralgie, myalgie

### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté únava

Méně časté pyrexie

### *Vyšetření*

Časté abnormality jaterních testů (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení aminotransferáz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; hypertransaminasémie), pokles krevního fosforu, zvýšení krevního tlaku

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny v jiných studiích s nevirapinem nebo při sledování po uvedení přípravku na trh, ale nebyly zaznamenány v randomizované, kontrolované klinické studii 1100.1486.

Protože ve studii 1100.1486 s přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním nebyla pozorována granulocytopenie, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, anafylaktická reakce, žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální), kopřivka, pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku během úvodní fáze, byla kategorie četnosti výskytu odvozena ze statistického výpočtu na základě celkového počtu pacientů vystavených nevirapinu s okamžitým uvolňováním v úvodní fázi randomizované kontrolované klinické studie 1100.1486 (n=1068).

Protože anémie, granulocytopenie, anafylaktická reakce, žloutenka, Steven-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální), angioedém, snížení fosforu v krvi a

zvýšení krevního tlaku v průběhu udržovací fáze s přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly pozorovány ve studii 1100.1486, byla četnost výskytu odvozena ze statistického výpočtu na základě celkového počtu pacientů vystavených nevirapinu s prodlouženým uvolňováním v udržovací fázi randomizované kontrolované klinické studie 1100.1486 (n=505).

#### *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), 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. Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědicích nebo nesevdicích, 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).

Ve studii 1100.1486 (VERxVE) dostávali pacienti dosud neléčení antiretrovirovými léky úvodní dávku 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní (n=1068) a poté byli randomizováni k užívání 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Údaje o bezpečnosti zahrnovaly veškeré kontroly pacientů do doby dosažení 144. týdne ve studii posledním pacientem. To také zahrnuje všechny údaje o bezpečnosti pro návštěvy pacientů po 144. týdnu v otevřené prodloužené fázi studie (do které mohli být zařazeni pacienti obou skupin, kteří ukončili 144. týden zaslepené fáze studie). Závažná nebo život ohrožující kožní vyrážka považovaná za související s podáváním nevirapinu se vyskytovala během fáze úvodní periody u 1,1% pacientů při podávání Viramune s okamžitým uvolňováním. Závažná kožní vyrážka se objevila u 1,4 % a 0,2 % u pacientů ve skupině s podáváním Viramune s okamžitým uvolňováním a Viramune s prodlouženým s uvolňováním respektive během fáze randomizace. Během randomizované fáze studie se neobjevily žádné život ohrožující vyrážky (stupeň 4), které byly

považovány, že souvisí s přípravkem Viramune. Ve studii bylo hlášeno šest případů Stevens-Johnsonova syndromu; až na jeden se vyskytly během 30 dní léčby nevirapinem.

Ve studii 1100.1526 (TRANxITION) byli pacienti léčeni 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně po dobu nejméně 18 týdnů randomizováni k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně (n=295), nebo zůstali na užívání Viramune s okamžitým uvolňováním (n=148). V této studii nebyl pozorován žádný případ kožní vyrážky stupně 3 nebo 4 v žádné z léčebných skupin.

### *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).

Ve studii 1100.1486 (VERxVE) dostávali pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky úvodní dávku 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní a poté byli randomizováni k užívání 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Pacienti byli zařazeni do studie při počtu CD4 buněk <250/mm<sup>3</sup> u žen a CD4 buněk <400/mm<sup>3</sup> u mužů. Údaje týkající se potenciálních příznaků jaterních příhod byly v této studii shromažďovány prospektivně. Údaje o bezpečnosti zahrnují veškeré kontroly pacientů až do doby dosažení 144. týdnu studie. Výskyt symptomatických jaterních příhod ve fázi úvodní periody při podávání Viramune s okamžitým uvolňováním byl 0,5%. Po období úvodní periody byl výskyt symptomatických jaterních příhod 2,4 % ve skupině Viramune s okamžitým uvolňováním a 1,6% ve skupině Viramune s prodlouženým uvolňováním. Celkově byl výskyt symptomatických jaterních příhod srovnatelný mezi muži a ženami zařazenými do studie VERxVE.

Ve studii 1100.1526 (TRANxITION) nebyl pozorován žádný případ klinické jaterní příhody stupně 3 nebo 4 v žádné z léčebných skupin.

### Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s přípravky Viramune tablety s okamžitým uvolňováním a perorální suspenze 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 podáváním léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podáváním 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## 4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním 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 pro systémové použití, nenukleosidové 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 antiretrovirotiky, 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.

Byla provedena genotypová analýza izolátů u 86 pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, kteří přerušili studii VERxVE (1100.1486) po zjištění virologického selhání (rebound, částečná odpověď), nebo kvůli nežádoucímu účinku nebo u těch pacientů, kde došlo k přechodnému zvýšení virové nálože v průběhu studie. Analýza těchto vzorků od pacientů léčených Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně v kombinaci s tenofovirem a emtricitabinem ukázala, že izoláty 50 pacientů obsahovaly rezistentní mutace očekávané při podávání režimu založeného na nevirapinu. Z těchto 50 pacientů jich 28 vyvinulo rezistenci na efavirenz a 39 rezistenci na etravirin (nejčastěji se objevující rezistentní mutací byla Y181C). Nebyly žádné rozdíly založené na užívané formě (s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo s prodlouženým uvolňováním jednou denně).

Mutace pozorované při selhání byly ty, které jsou očekávány při režimu založeném na nevirapinu. Byly pozorovány dvě nové substituce na kodonech dříve spojených s rezistencí vůči nevirapinu: jeden pacient s Y181I ve skupině Viramune s prodlouženým uvolňováním a jeden pacient s Y188N ve skupině Viramune s okamžitým uvolňováním; rezistence k nevirapinu byla potvrzena fenotypem.

## Zkřížená rezistence

*In vitro* byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k delavirdinu a 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.

### Klinické studie s tabletami s prodlouženým uvolňováním

Klinická účinnost přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním je založena na 48 týdnech dat z randomizované dvojité zaslepené double dummy studie fáze 3 (VERxVE - studie 1100.1486) u dosud neléčených pacientů a na 24 týdnech dat z randomizované otevřené studie u pacientů, kteří přešli z přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním podávaného dvakrát denně na přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně (TRANxITION – studie 1100.1526).



### *Dosud neléčení pacienti*

VERxVE (studie 1100.1486) je studie fáze 3, ve které dosud neléčení pacienti dostávali 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní a poté byli randomizováni k léčbě 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Randomizace byla stratifikována ověřením hladin HIV-1 RNA (<100 000 kopií/ml a >100 000 kopií/ml). Vybrané demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky onemocnění ve studii 1100.1486**

	<b>Viramune s okamžitým uvolňováním</b> n=508*	<b>Viramune s prodlouženým uvolňováním</b> n=505
<b>Pohlaví</b>		
- Muži	85%	85%
- Ženy	15%	15%
<b>Rasa</b>		
- Bílá	74%	77%
- Černá	22%	19%
- Asijská	3%	3%
- Jiná**	1%	2%
<b>Oblast</b>		
- Severní Amerika	30%	28%
- Evropa	50%	51%
- Latinská Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
<b>Výchozí HIV-1 RNA v plazmě (log<sub>10</sub> kopií/ml)</b>		
- Průměr (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100 000	66%	67%
- >100 000	34%	33%
<b>Výchozí počet CD4 (buněk/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Průměr (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 subtyp</b>		
- B	71%	75%
- Non-B	29%	24%

\*Zahrnuje 2 pacienty, kteří byli randomizováni, ale nikdy nedostali zaslepené léčivé přípravky.

\*\*Zahrnuje americké Indiány/původní obyvatele Aljašky a obyvatele Havaje/Pacifických ostrovů.

Tabulka 2 uvádí výsledky po 48 týdnech studie VERxVE (1100.1486). Tyto výstupy zahrnují všechny pacienty, kteří byli randomizováni po 14 dnech úvodní periody s podáváním přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním, a ve studii dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku.

**Tabulka 2: Výstupy po 48 týdnech studie 1100.11486\***

	<b>Viramune s okamžitým uvolňováním n=506</b>	<b>Viramune s prodlouženým uvolňováním n=505</b>
Pacient reagující na virologickou léčbu (HIV-1 RNA <50 kopií/ml)	75,9%	81,0%
Virologické selhání	5,9%	3,2%
- Nikdy nedosažena suprese do 48. týdne	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Přerušeni užívání léčivého přípravku před 48. týdnem	18,2%	15,8%
- Úmrtí	0,6%	0,2%
- Nežádoucí příhody	8,3%	6,3%
- Jiné**	9,3%	9,4%

\*Zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku ve studii po randomizaci. Pacienti, kteří přerušili léčbu během doby úvodní periody, jsou vyloučeni.

\*\*Zahrnuje přerušeni kontaktu s pacientem pro další sledování, odvolání informovaného souhlasu, nedodržování léčby, neúčinnost medikace, těhotenství a další.

Ve 48. týdnu byla průměrná změna počtu CD4 buněk z výchozího stavu 184 buněk/mm<sup>3</sup> u skupiny léčené Viramune s okamžitým uvolňováním a 197 buněk/mm<sup>3</sup> u skupiny léčené Viramune s prodlouženým uvolňováním.

Tabulka 3 uvádí výstupy po 48 týdnech ve studii 1100.1486 (od randomizace) podle výchozí virové nálože.

**Tabulka 3: Výstupy po 48 týdnech ve studii 1100.1486 podle výchozí virové nálože\***

	<b>Počet s odpovědí/celkový počet (%)</b>		<b>Rozdíl v % (95% CI)</b>
	<b>Viramune s okamžitým uvolňováním</b>	<b>Viramune s prodlouženým uvolňováním</b>	
Vrstva výchozí virové nálože HIV-1 (kopií/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
<b>Celkově</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\*Zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku ve studii po randomizaci. Pacienti, kteří přerušili léčbu během doby úvodní periody, jsou vyloučeni.

\*\*Založeno na statistice podle Cochranova s korekcí kontinuity při výpočtu variance

Celkové procento pacientů reagujících na léčbu pozorované ve studii 1100.1486 (včetně fáze úvodní periody), bez ohledu na podávanou formu, je 793/1068 = 74,3%. Jmenovatel 1068 zahrnuje 55 pacientů, kteří ukončili léčbu během fáze úvodní periody a dva pacienty randomizované, ale nikdy neléčené randomizovanou dávkou. Číselník 793 je počet pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali na léčbu (384 ve skupině s okamžitým uvolňováním a 409 ve skupině s prodlouženým uvolňováním).

*Lipidy, změna z výchozího stavu*

Změna z výchozího stavu lipidů nalačno je uvedena v tabulce 4.

**Tabulka 4: Přehled laboratorních hodnot lipidů ve výchozím stavu (screening) a ve 48. týdnu studie 1100.1486**

	Viramune s okamžitým uvolňováním			Viramune s prodlouženým uvolňováním		
	Výchozí (průměr) n=503	Týden 48 (průměr) n=407	Procento změny* n=406	Výchozí (průměr) n=505	Týden 48 (průměr) n=419	Procento změny* n=419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Celkový cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Celkový cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceridy (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\*Procento změny je mediánem intraindividuálních změn od výchozích hodnot u těch pacientů, kteří měli hodnoty výchozí i hodnoty po 48 týdnech, a nepředstavuje prostý rozdíl průměrných hodnot ve výchozím stavu a po 48 týdnech.

*Pacienti převedení z Viramune s okamžitým uvolňováním na Viramune s prodlouženým uvolňováním* TRANxITION (studie 1100.1526) je studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a protivirovou aktivitu u pacientů převedených z Viramune s okamžitým uvolňováním na Viramune s prodlouženým uvolňováním. 443 pacientů již léčených protivirovým režimem obsahujícím 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně a s HIV-1 RNA <50 kopií/ml bylo v této otevřené studii randomizováno v poměru 2:1 k podávání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Přibližně polovina pacientů měla tenofovir a emtricitabin jako terapii na pozadí, zbývající pacienti dostávali abakavir-sulfát a lamivudin nebo zidovudin a lamivudin. Přibližně polovina pacientů měla za sebou nejméně 3 roky předcházející expozice přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním před vstupem do studie 1100.1526.

Po 24 týdnech od randomizace ve studii TRANxITION mělo 92,6% pacientů léčených 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně stále < 50 kopií HIV-1 RNA/ml, u pacientů léčených 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně to bylo 93,6%.

#### Pediatrická populace

Výsledky 48týdenní analýzy jihoafrické studie BI 1100.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m<sup>2</sup> 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**

Nejsou k dispozici žádné údaje o zaměnitelnosti 400 mg tablet s prodlouženým uvolňováním a 100 mg tablet s prodlouženým uvolňováním.

#### Absorpce:

Farmakokinetika nevirapinu byla hodnocena ve studii s jednorázovým podáním (studie 1100.1485) přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním u 17 zdravých dobrovolníků. Relativní biologická dostupnost nevirapinu při podání jedné tablety 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním v poměru k dostupnosti při podání dvou tablet 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním, byla přibližně 75%. Průměrná vrcholová plazmatická koncentrace nevirapinu byla 2060 ng/ml, naměřená v průměru za 24,5 hodiny po podání tablet 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním.

Farmakokinetika Viramune s prodlouženým uvolňováním byla hodnocena také ve studii farmakokinetiky s opakovaným podáváním (studie 1100.1489) u 24 pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli převedeni z dlouhodobé léčby přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním na léčbu přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním.  $AUC_{0-24,ss}$  a  $C_{min,ss}$  nevirapinu naměřené po 19 dnech podávání přípravku Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním nalačno jednou denně tvořily přibližně 80% respektive 90%  $AUC_{0-24,ss}$  a  $C_{min,ss}$  nevirapinu naměřených tehdy, když pacienti užívali 200 mg tablety Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Geometrický průměr  $C_{min,ss}$  nevirapinu činil 2770 ng/ml.

Když byl přípravek Viramune s prodlouženým uvolňováním podáván spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku, tvořila  $AUC_{0-24,ss}$  a  $C_{min,ss}$  nevirapinu přibližně 94% respektive 98%  $AUC_{0-24,ss}$  a  $C_{min,ss}$  nevirapinu naměřených tehdy, když pacienti užívali tablety Viramune s okamžitým uvolňováním. Rozdíl ve farmakokinetice nevirapinu, který je pozorován při podávání tablet Viramune s prodlouženým uvolňováním za podmínek nalačno nebo po jídle, není považován za klinicky významný. Tablety Viramune s prodlouženým uvolňováním lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Někteří pacienti hlásili výskyt zbytků tablet ve stolici, které se mohou podobat neporušeným tabletám. Na základě dosud dostupných údajů to nemá vliv na terapeutickou odpověď. Pokud pacienti hlásí takový případ, mají být ujištěni, že to neovlivňuje terapeutickou odpověď.

**Distribuce:** Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu ( $V_{dss}$ )  $1,21 \pm 0,09$  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  $\mu$ 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  $^{14}$ C-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 trvajících 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.

#### Zvláštní populace:

**Renální dysfunkce:** Farmakokinetika nevirapinu s okamžitým uvolňováním po jeho jednorázovém podání byla porovnáвана u 23 pacientů s mírnou ( $50 \leq CL_{cr} < 80$  ml/min), středně závažnou ( $30 \leq CL_{cr} < 50$  ml/min) nebo závažnou ( $CL_{cr} < 30$  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 ( $CL_{Cr} > 80$  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 u dospělých pacientů dodatečnou dávkou tabletami 200 mg s okamžitým uvolňováním po každé dialýze by pomohla kompenzovat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu  $\geq 20$  ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje po každé dialýze podat dodatečnou dávku přípravku Viramune perorální suspenze nebo tablety s okamžitým uvolňováním. Tato dodatečná dávka představuje 50% doporučené denní dávky přípravku Viramune perorální suspenze nebo tablety s okamžitým uvolňováním, což pomůže vyrovnat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin zkoumán a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

*Jaterní dysfunkce:* Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnávala 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 s okamžitým uvolňováním 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 přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním 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). Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyl hodnocen u pacientů s poruchou jater a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

#### *Pohlaví*

V mezinárodní studii 2NN s přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním 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.

Vliv pohlaví na farmakokinetiku přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním byl zkoumán ve studii 1100.1486. Ženy mají tendenci k vyšším (přibližně o 20 - 30%) minimálním koncentracím v obou léčebných skupinách Viramune s prodlouženým uvolňováním i Viramune s okamžitým uvolňováním.

### *Starší lidé*

Nezdá se, že by se farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 pozitivních dospělých měnila s věkem (v rozsahu 18 – 68 let). Nevirapin nebyl specificky zkoumán u pacientů ve věku nad 65 let. Černoští pacienti (n=80/skupinu) ve studii 1100.1486 vykazovali přibližně o 30% vyšší minimální koncentrace, než pacienti běloši (250-325 pacientů/skupinu) v obou léčebných skupinách s Viramune s okamžitým uvolňováním i s Viramune s prodlouženým uvolňováním po dobu 48 týdnů podávání v dávce 400 mg/den.

### *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/m<sup>2</sup> 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

Farmakokinetika Viramune s prodlouženým uvolňováním byla hodnocena ve studii 1100.1518. Osmdesát pět pacientů (ve věku 3 roky až < 18 let) užívalo Viramune s okamžitým uvolňováním v dávce podle tělesné hmotnosti nebo plochy povrchu těla po dobu nejméně 18 týdnů a poté byli převedeni na přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním (2 x 100 mg, 3 x 100 mg nebo 1 x 400 mg jednou denně) v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky na 10 dní. Zjištěné poměry geometrických průměrů přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním vůči přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním byly ~90% pro C<sub>min,ss</sub> a AUC<sub>ss</sub> s 90% intervaly spolehlivosti mezi 80% - 125%; poměr pro C<sub>max,ss</sub> byl nižší a konzistentní u jednou denně podávané formy s prodlouženým uvolňováním. Geometrický průměr minimálních plazmatických koncentrací za rovnovážného stavu před podáním dávky přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním byl 3880 ng/ml, 3310 ng/ml respektive 5350 ng/ml ve věkových skupinách 3 až < 6 let, 6 až < 12 let, respektive 12 až < 18 let věku. Celkově byla expozice u dětí podobná expozici pozorované u dospělých pacientů léčených přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním ve studii 1100.1486.

Ve studiích biologické dostupnosti s paralelním uspořádáním skupin (studie 1100.1517 a 1100.1531) po podání jednotlivé dávky vykazoval přípravek Viramune 50 mg a 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním charakteristiky prodlouženého uvolňování, jako je prodloužené vstřebávání a nižší maximální koncentrace, což bylo podobné zjištěním ze srovnávání tablety 400 mg s prodlouženým uvolňováním s tabletou 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním. Rozdělení celkové dávky 200 mg do čtyř dávek po 50 mg spíše než do dvou dávek po 100 mg vedlo ke zvýšení celkové absorpce o 7-11%, ale při srovnatelné míře uvolňování léčivého přípravku. Pozorovaný farmakokinetický rozdíl mezi tabletami Viramune s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg a 100 mg není klinicky významný a tabletu s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg lze užívat jako alternativu k mírně větší tabletě o síle 100 mg.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, 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 jaterních nádorů u potkanů a u myší. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jaterních enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy  
Hypromelosa  
Žlutý oxid železitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Léčivý přípravek musí být spotřebován do 2 měsíců po otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení pro udržovací léčbu:

Plastová lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s plastovým uzávěrem a fólií.  
Lahvičky obsahují 180 tablet s prodlouženým uvolňováním.

### **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(A)**

EU/1/97/055/005

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. února 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

01/2016

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