

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIRAMUNE® Tablet 200 mg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 200 mg nevirapin (anhidrat şeklinde) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler arasında, tablet başına 318 mg laktoz (monohidrat şeklinde) ve 17 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. İlgili uyarılar için Bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, oval, bikonveks tabletler. Bir yüzünde "54 193" kodu, ve "54" ile "193"ün arasında bir çentik bulunur. Diğer yüzünde ise şirket logosu basılıdır. Çentik tabletin bölünmesi için tasarlanmamıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VIRAMUNE®, HIV-1 ile infekte erişkinler, ergenler ve her yaştaki çocukların tedavisinde, diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon şeklinde kullanılmak üzere endikedir (bkz. Bölüm 4.4).

VIRAMUNE® ile en geniş deneyim, nükleozid ters transkriptaz inhibitörleriyle (NRTI'lar) kombinasyon şeklinde kullanılarak edinilmiştir. VIRAMUNE®'den sonra kullanılacak tedavi ajanının seçiminde, klinik deneyim ve direnç testleri temel alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

VIRAMUNE®, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

On altı yaş ve üzerindeki hastalar:

Önerilen VIRAMUNE® dozu, en az iki ek antiretroviral ajan ile kombine olarak, ilk 14 gün boyunca günde 200 mg tek tablet (bu başlangıç dönemi dozu uygulanmalıdır, çünkü deride döküntü sıklığını azalttığı bulunmuştur), ardından günde iki kez 200 mg'lık tablettir.

Uygulama şekli:

Tabletler bol su ile birlikte yutulmalıdır ve ezilmemeli ya da çiğnenmemelidir. VIRAMUNE® aç ya da tok karına alınabilir.

Eğer bir dozun alınması unutulursa, alınması gereken zamandan sonraki 8 saat içerisinde, mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Eğer bir dozun alınması unutulmuş ve normal zamanının üzerinden 8 saatten uzun süre geçmiş ise, bu doz alınmamalı ve bir sonraki doz olağan zamanında alınmalıdır.

200 mg/gün doz uygulanan 14 günlük başlangıç döneminde deri döküntüleri gösteren hastalarda, bu döküntüler geçinceye değin VIRAMUNE® dozu artırılmamalıdır. İzole döküntü yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Günde bir kez 200 mg'lık doz uygulama rejimi 28 günden fazla sürdürülmemeli ve bu noktada, sistemik ilaç temasında azalma ve direnç olasılığı nedeniyle alternatif bir tedavi rejimi araştırılmalıdır.

Nevirapin tedavisine 7 günden daha uzun süreyle ara verilen hastalarda, önerilen doz uygulama rejimi, iki haftalık başlangıç dönemi kullanılarak yeniden başlatılmalıdır.

VIRAMUNE® tedavisine son verilmesini gerektiren toksisiteler bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Diyalize giren böbrek işlevleri bozuk hastalarda, her diyaliz seansından sonra ek bir 200 mg nevirapin dozu verilmesi önerilmektedir. $CL_{Cr} \geq 20$ ml/dk olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Nevirapin ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ile orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

VIRAMUNE® 200 mg tablet, 16 yaş altındaki irice çocuklarda, özellikle ergenlerde, eğer vücut ağırlığı 50 kg'ın üzerinde, ya da vücut yüzey alanı Mosteller formülüne göre $1.25 m^2$ 'nin üzerinde ise, yukarıda açıklanan doz uygulama rejimi şeklinde kullanılmak için uygundur. Bu yaş grubunda vücut ağırlığı 50 kg'ın ya da vücut yüzey alanı $1.25 m^2$ 'nin altında olan çocuklarda, dozu vücut ağırlığı ya da vücut yüzey alanına göre ayarlanabilen oral süspansiyon formu kullanılmalıdır.

Üç yaşın altındaki çocuklar

Üç yaşın altındaki hastalar ve bütün diğer yaş grupları için, hemen salımlı oral süspansiyon dozaj formu bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Nevirapin 65 yaş üzerindeki hastalarda spesifik olarak araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddesine ya da bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Nevirapine bağı şiddetli döküntü, yapısal semptomların eşlik ettiği döküntü, aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da klinik hepatit nedeniyle tedavinin sürekli olarak bırakıldığı hastalarda tekrar kullanım.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalar, ya da tedavi öncesi AST ya da ALT değerleri Normal Üst Sınırın (NÜS) 5 katından yüksek olan hastalarda, başlangıç dönemi AST/ALT değerleri NÜS'ün 5 katının altındaki düzeylerde stabilize oluncaya kadar.

Önceki bir nevirapin tedavisi esnasında AST veya ALT değerleri normal üst sınırın 5 katından yüksek olan ve yeniden nevirapin verildiğinde karaciğer fonksiyonları yine bozulan hastalarda tekrar kullanım (Bkz. Bölüm 4.4).

Nevirapinin plazma konsantrasyonları ve klinik etkilerinde azalma riski nedeniyle, St. John's Wort (*hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar ile birlikte uygulama (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VIRAMUNE® mutlaka en az iki başka antiretroviral ajan ile birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

VIRAMUNE® tek etkin antiretroviral şeklinde kullanılmamalıdır, çünkü herhangi bir antiretroviral ile monoterapinin viral direnç ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

Nevirapin tedavisinin ilk 18 haftası kritik bir dönemdir; bu dönemde hastaların, oluşabilecek şiddetli ve hayati tehlike yaratan deri reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) olguları dahil) ya da ağır hepatit/karaciğer yetmezliğinin ortaya çıkarılabilmesi için, yakından izlenmeleri gereklidir.

Hepatik olaylar ve deri reaksiyonları riski, tedavinin ilk 6 haftasında en yüksektir. Ancak, herhangi bir hepatik olay riski, bu dönemden sonra da söz konusudur ve hasta sık aralıklarla izlenmeye devam edilmelidir.

Kadın cinsiyeti ve nevirapin tedavisi başlangıcında yüksek CD4 sayımları (erişkin kadınlarda $>250/\text{mm}^3$ ve erişkin erkeklerde $>400/\text{mm}^3$), eğer nevirapin başlandığında hastanın plazmasında HIV-1 RNA düzeyi saptanabilir durumda ise (konsantrasyon ≥ 50 kopya/ml), daha yüksek bir hepatik advers olay riskiyle ilişkilidir.

Kontrollü ve kontrollü olmayan çalışmalarda ağır ve hayati tehdit edici hepatotoksisite çok büyük oranda plazma HIV-1 viral yükü 50 kopya/ml ya da daha yüksek olan hastalarda gözlemlendiği için, plazma HIV-1 RNA düzeyi saptanabilir durumda olan CD4+ hücre sayımları $250/\text{mm}^3$ 'ten yüksek erişkin kadınlarda veya CD4+ hücre sayımları $400/\text{mm}^3$ 'ten yüksek erişkin erkeklerde, yararlar riskler karşısında ağır basmadığı sürece, nevirapin tedavisi başlatılmamalıdır.

Bazı olgularda, hepatik harabiyet tedavinin durdurulmasına karşın ilerlemeye devam etmiştir.

Hepatitis, şiddetli deri reaksiyonu ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin bulgu ya da semptomlar gelişen hastalar, nevirapin almayı durdurmalı ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmalıdır. Şiddetli hepatik, deri ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sonra nevirapin yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Özellikle 14 günlük başlangıç dönemi olmak üzere, reçete edilen doza kesinlikle uyulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Deri reaksiyonları

Nevirapin ile tedavi edilmekte olan hastalarda, esas olarak tedavinin ilk 6 haftası sırasında, fatal olguları da içeren, şiddetli ve hayati tehlike yaratan deri reaksiyonları gözlenmiştir. Bunlar arasında Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve döküntü, yapısal bulgular ve viseral tutulum ile karakterize hipersensitivite reaksiyonu olguları bulunmaktadır. Hastalar tedavinin ilk 18 haftası boyunca dikkatle izlenmelidir. İzole bir döküntü oluşması durumunda hastalar yakından izlenmelidir.

Deride şiddetli döküntü ya da Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz dahil, yapısal semptomlar (ateş, deride kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, fasyal ödem, kas ve eklem ağrıları ya da genel bir kırıklık gibi) ile birlikte döküntü meydana gelen hastalarda nevirapin uygulamasına tamamen son verilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonu (yapısal semptomlarla birlikte döküntü, ayrıca hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu gibi viseral tutulum ile karakterize) geçiren herhangi bir hastada nevirapin uygulamasına tamamen son verilmelidir.

Önerilen dozun üzerinde VIRAMUNE® uygulaması, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi deri reaksiyonlarının sıklığını ve ciddiyetini artırabilir.

VIRAMUNE® kullanımıyla ilişkili olarak deri ve/veya karaciğer reaksiyonları ortaya çıkan hastalarda, ender olgular halinde rabdomiyolizis gözlenmiştir.

Birlikte prednizon kullanımının (VIRAMUNE® uygulamasının ilk 14 günü süresince 40 mg/gün), nevirapine bağlı döküntü insidansını azaltmadığı gösterilmiştir; bu uygulama ayrıca, nevirapine tedavisinin ilk 6 haftasında döküntü insidansı ve şiddetinde artışla bağıntılı olabilir.

Ciddi deri reaksiyonları gelişmesine ilişkin bazı risk faktörleri belirlenmiştir; bunlar, başlangıç dönemi süresince günde 200 mg'lık başlangıç dozuna uyulmaması ve ilk semptomların belirmesiyle doktora başvuru arasında uzun bir gecikme olmasıdır. Nevirapin içeren ya da içermeyen bir tedavi rejimi almakta olan kadınlarda döküntü gelişme riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Hastalara nevirapinin gösterdiği önemli bir toksisitenin deri döküntüsü olduğu söylenmelidir. Herhangi bir döküntü gelişmesi durumunda derhal doktorlarına haber vermeleri ve ilk semptomların belirmesinden sonra doktora başvurmada gecikmemeleri anlatılmalıdır. Nevirapine bağlı deri döküntüsü çoğunlukla tedaviye başladıktan sonraki ilk altı hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hastalar bu dönemde döküntü belirmesi yönüyle dikkatlice izlenmelidir. Hastalar, iki haftalık başlangıç tedavisi dönemi sırasında deride döküntü oluşursa, bu döküntü geçinceye değin dozu artırmamaları yönünde uyarılmalıdırlar. Günde bir kez 200 mg'lık doz uygulama rejimi 28 günden fazla sürdürülmemelidir ve bu noktada, sistemik ilaç temasında azalma ve direnç olasılığı nedeniyle alternatif bir tedavi rejimi araştırılmalıdır.

Şiddetli döküntü ya da döküntü ile birlikte ateş, deride kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, fasyal ödem, kas ya da eklem ağrıları veya genel bir kırıklık gibi yapısal semptomlar gösteren hastalar ilacı bırakmalı ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmalarıdır. Bu hastalarda nevirapin tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Nevirapin ile ilişkili bir döküntü kuşkusuyla başvuran hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Orta ile şiddetli derecede enzim yükselmeleri (AST ya da ALT >5 X NÜS)

görülen hastalarda nevirapin tamamen bırakılmalıdır.

Ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla birlikte döküntü ile karakterize bir hipersensitivite reaksiyonu yanında hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu gibi viseral tutulum olayları meydana geldiğinde, nevirapin tamamen bırakılmalı ve yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatik reaksiyonlar

Nevirapin ile tedavi edilen hastalarda fatal fulminan hepatit dahil, ağır ve hayatı tehdit edici hepatotoksisite görülmüştür. Tedavinin ilk 18 haftası, yakından izleme gerektiren, kritik bir dönemdir. Hepatik olayların riski, tedavinin ilk 6 haftasında en yüksektir. Ancak risk bu dönemden sonra da söz konusudur ve izlemeye tedavi boyunca sık aralıklarla devam edilmelidir.

Nevirapin kullanımıyla ilişkili deri ve/veya karaciğer reaksiyonları ortaya çıkan hastalarda rabdomiyoliz gözlenmiştir.

Nevirapin içeren rejimler de dahil olmak üzere genel olarak antiretroviral tedavi esnasında, antiretroviral tedavi başlangıcında normal üst sınırın 2.5 katı ya da daha fazla yükselmiş AST ya da ALT düzeyleri ve/veya hepatit B ve/veya C ile eş-zamanlı enfeksiyon, hepatik advers reaksiyon riskindeki artış ile bağlantılıdır.

Hiç tedavi almamış hastalarda, kadın cinsiyeti ve nevirapin tedavisi başlangıcında yüksek CD4 sayımları, hepatik advers reaksiyon riskindeki artış ile bağlantılıdır. Sıklıkla döküntünün eşlik ettiği semptomatik hepatik olaylar yönüyle kadınlar erkeklerin üç katı risk altındadırlar (%5.8'e karşı %2.2), ve nevirapin tedavisinin başlangıcında CD4 sayımları yüksek ve plazmalarında HIV-1 RNA saptanabilir düzeyde olan tedavi almamış her iki cinsten hastalarda, nevirapin ile semptomatik hepatik olay riski daha yüksektir. Çoğunlukla plazma HIV-1 viral yükü 50 kopya/ml ve üzerinde olan hastalarda yürütülen retrospektif bir inceleme çalışmasında, CD4 sayımları > 250 hücre/mm³ olan kadınlar, CD4 sayımları < 250 hücre/mm³ olan kadınlara kıyasla 12 kat daha yüksek semptomatik hepatik advers reaksiyon riski taşımaktaydı (%11.0'a karşı %0.9). Plazmalarında HIV-1 RNA saptanabilir düzeyde ve CD4 sayımları > 400 hücre/mm³ olan erkeklerde riskin arttığı gözleniyordu (CD4 sayımları < 400 hücre/mm³ olan erkeklerdeki %1,2'ye kıyasla %6.3). Toksisite riskinde CD4 sayım eşiklerine dayalı bu artış, plazma viral yükleri saptanabilir düzeyde olmayan (< 50 kopya/ml) hastalarda görülmemiştir.

Hastalara hepatik reaksiyonların nevirapine bağlı majör bir toksisite olduğu ve ilk 18 hafta boyunca yakından izleme gerektirdiği bilgisi verilmelidir. Hepatiti akla getirecek semptomlar ortaya çıktığında, nevirapini bırakmaları ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmaları öğütlenmelidir; bu değerlendirmelerde karaciğer fonksiyon testleri de yer almalıdır.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Nevirapin tedavisi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında uygun aralıklarla, karaciğer fonksiyon testlerini de içeren klinik kimya testleri yapılmalıdır.

Nevirapin ile, bazıları tedavinin ilk birkaç haftasında olmak üzere, anormal karaciğer fonksiyon testleri bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde asemptomatik yükselmeler sık olarak görülmüştür ve nevirapin kullanımı için mutlaka bir kontrendikasyon oluşturmazlar. Asemptomatik GGT yükselmeleri, tedaviye devam edilmesi için kontrendikasyon değildir.

Karaciğer testleri izlemesi, tedavinin ilk 2 ayında her iki haftada bir, 3. ayda, ve daha sonrasında da düzenli bir şekilde yapılmalıdır. Eğer hastada hepatit ve/veya aşırı duyarlılığı düşündüren bulgu ya da semptomlar ortaya çıkarsa, karaciğer test izlemesi yapılmalıdır.

Tedaviden önce ya da tedavi sırasında AST ya da ALT değerleri normal üst sınırın 2,5 katı ve daha yüksek çıktığında, karaciğer testleri olağan klinik muayenelerde daha sıklıkla takip edilmelidir. Tedavi öncesi AST ya da ALT değerleri normal üst sınırın (NÜS) 5 katından yüksek olan hastalarda, başlangıç dönemi AST/ALT düzeyleri NÜS'ün 5 katının altındaki değerlerde stabilize oluncaya kadar nevirapin uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Doktorlar ve hastalar, anoreksi, bulantı, sarılık, bilirubinüri, akolik dışkı, hepatomegali ya da karaciğerde hassasiyet gibi prodromal hepatit semptom ya da bulguları için tetikte olmalıdırlar. Hastalara, bu türlü durumlar ortaya çıktığında derhal doktora başvurmaları gerektiği öğretilmelidir.

Eğer tedavi sırasında AST ya da ALT düzeyleri normal üst sınırın 5 katından yükseğe çıkarsa, nevirapin derhal durdurulmalıdır. Eğer AST ve ALT başlangıç düzeylerine düşerse ve hastada klinik hepatit bulgu ve semptomları, döküntü ya da yapısal semptomlar, veya organ disfonksiyonunu düşündüren başka bulgular bulunmuyorsa, olgu bazında hareket edilerek, nevirapini 14 gün süreyle 200 mg/gün başlangıç doz rejimi ve bunun ardından 400 mg/gün şeklinde, yeniden başlatmak mümkün olabilir. Bu gibi durumlarda, karaciğer işlevlerinin daha sık aralar ile izlenmesi gerekir. Eğer karaciğer işlevlerindeki anormallik tekrarlar ise, nevirapin tedavisi tamamen sonlandırılmalıdır.

Eğer anoreksi, bulantı, kusma, sarılık ve laboratuvar bulguları (GGT dışında orta ya da şiddetli karaciğer fonksiyon testi anormallikleri gibi) ile karakterize klinik hepatit ortaya çıkarsa, nevirapin tamamen kesilmelidir. Nevirapine bağlı klinik hepatit nedeniyle ilacın tamamen bırakılması gerekmiş hastalarda, VIRAMUNE®'e yeniden başlanmamalıdır.

Karaciğer hastalığı

VIRAMUNE®'nün altta yatan önemli karaciğer bozuklukları olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir. VIRAMUNE® ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Child-Pugh C, bkz. Bölüm 4.3). Edinilen farmakokinetik sonuçlar, orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalara nevirapin uygulanırken dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Kronik hepatit B ya da C'si olan ve kombine antiretroviral rejim ile tedavi görmekte olan hastalarda şiddetli ve fatal potansiyel taşıyan hepatik advers reaksiyon riskinde artış söz konusudur. Hepatit B ya da C için eşzamanlı antiviral tedavi durumunda, lütfen aynı zamanda bu ilaçlarla ilgili ürün bilgilerine de başvurunuz.

Kronik aktif hepatit dahil, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kombine antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anormalliklerinin sıklığı artmaktadır ve bu hastalar standart uygulamalar doğrultusunda izlenmelidir. Bu gibi hastalarda eğer karaciğer bozukluğunda ağırlaşma verileri ortaya çıkarsa, tedaviye ara verilmesi ya da sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

Diğer uyarılar

Maruziyet sonrası profilaksi: Onaylanmamış bir endikasyon olan maruziyet sonrası profilaksi (MSP) ortamında multipl VIRAMUNE® dozları verilen, HIV enfeksiyonu bulunmayan kişilerde, transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliği dahil, ağır hepatotoksisite bildirilmiştir.

VIRAMUNE® kullanımı spesifik bir MSP çalışması kapsamında, özellikle de tedavi süresi yönüyle değerlendirilmemiştir, bu nedenle böyle bir uygulamadan kaçınılması kuvvetle önerilmektedir.

Nevirapin ile kombinasyon tedavisi, HIV-1 enfeksiyonlu hastalar için küratif bir tedavi değildir. Hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar dahil, ilerlemiş HIV-1 enfeksiyonuyla ilişkili bozukluklar ortaya çıkmaya devam edebilir.

Nevirapin ile kombinasyon tedavisinin, başka kişilere cinsel ilişki ya da kontamine kan aracılığıyla HIV-1 geçiş riskini azalttığı gösterilmemiştir.

VIRAMUNE® alan kadınlarda, depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) dışındaki hormonal doğum kontrol yöntemleri, tek doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmamalıdır, çünkü nevirapin bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle, ve ayrıca HIV-1 bulaşma riskini azaltmak amacıyla, bariyer kontrasepsiyon (örn. kondom) önerilmektedir. Bundan başka, nevirapin kullanırken postmenopozal hormon tedavisi uygulandığında, bu tedavinin terapötik etkisi kontrol edilmelidir.

Kombine antiretroviral tedavi, HIV enfeksiyonlu hastalarda vücuttaki yağların yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Bu olayların uzun dönemli sonuçları halen bilinmemektedir. Bu tablonun mekanizması hakkındaki bilgiler eksiktir. Viseral lipomatozis ile Proteaz inhibitörleri ve lipoatrofi ile nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bir bağıntı varlığı hipotezi ortaya atılmıştır. Daha yüksek bir lipodistrofi riski, daha ileri yaş gibi bireysel faktörler, ve daha uzun süreli antiretroviral tedavi ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar gibi ilaç-ilişkili faktörler ile bağıntılı bulunmuştur. Klinik muayenede, yağların yeniden dağılımına ait fizik bulguların değerlendirilmesi de yer almalıdır. Açlık serum lipidleri ve kan glukozu ölçümleri yapılmalıdır. Lipid bozuklukları, klinik açıdan uygun olan şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

VIRAMUNE® klinik araştırmalarda HDL kolesterol artışı ve total kolesterol/HDL kolesterol oranında genel bir iyileşme ile bağıntılı bulunmuştur. Ancak, HIV enfekte hastalarda kardiyovasküler riskin modifiye edilmesi üzerinde VIRAMUNE® ile yürütülmüş spesifik çalışmalar bulunmadığı için, bu bulguların klinikteki anlamı bilinmemektedir. Antiretroviral ilaçların seçiminde, esas olarak bunların antiviral aktiviteleri kılavuzluk etmelidir.

Osteonekroz

Etiyolojisinin multifaktöryel olduğu kabul edilmekle birlikte (kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, yoğun immüno-supresyon, yüksek vücut kütle indeksi gibi), özellikle HIV hastalığı ilerlemiş durumda olan ve/veya uzun süredir kombine antiretroviral tedavi (KART) görmekte olan hastalarda, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklemlerde sızı veya ağrı, eklem katılığı ya da hareket zorluğu olması durumunda doktorlarına başvurmaları öğütlenmelidir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Kombine antiretroviral tedavinin başlatıldığı zamanda şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik tablolara, ya da semptomların ağırlaşmasına sebep olabilir. Bu gibi reaksiyonlar tipik olarak, KART başlatıldıktan sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içerisinde gözlenmiştir. Bu durumun örnekleri arasında sitomegalovirüs retinitis, generalize ve/veya fokal mikobakteriel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi yer almaktadır. Herhangi bir enflamatuvar semptom değerlendirilmeli ve gereken durumlarda tedavi

başlatılmalıdır. İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da olduğu bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir.

Mevcut farmakokinetik veriler doğrultusunda, rifampisin ve nevirapinin birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Granülositopeni sıklıkla zidovudine bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, birlikte nevirapin ve zidovudin alan hastalar ve özellikle pediatrik hastalar, ve yüksek zidovudin dozları almakta olan hastalar ya da kemik iliği rezervleri azalmış olan hastalar, özellikle de HIV hastalığı ilerlemiş olanları daha yüksek bir granülositopeni riski altındadırlar. Bu gibi hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir.

Laktoz: VIRAMUNE® tablet, önerilen maksimum günlük doz başına, 636 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum: VIRAMUNE® tablet 17 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir, yani 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum icermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nevirapin, CYP3A ve potansiyel bir CYP2B6 indükleyicisidir ve maksimal indüksiyon, çok dozlu tedavi başlatıldıktan 2-4 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır.

Bu metabolik yol ile işlem gören bileşiklerin, nevirapin ile birlikte uygulandıklarında, plazma konsantrasyonlarında düşme görülebilir. P450 tarafından metabolize edilen ilaçlar nevirapin ile birlikte alındıklarında, bu ilaçların terapötik etkinliklerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Nevirapin absorpsiyonu, yiyeceklerden, antasitlerden ya da formülasyonunda bir alkali tampon bulunan ilaçlardan etkilenmez.

Halen mevcut olan etkileşim verileri, aşağıdaki tabloda geometrik ortalama değerler ve %90 güvenlik aralığıyla (%90 GA) sunulmaktadır. ND = Belirlenmemiş, ↑ = Artma, ↓ = Azalma, ↔ = Etkisiz

Terapötik alanlara göre ilaçlar	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
ANTI-İNFEKTİFLER		
ANTİRETROVİRALLER		
NRTI'lar		
Didanozin 100-150 mg BID	Didanozin EAA ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanozin C _{min} ND Didanozin C _{maks} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Didanozin ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Lamivudin 150 mg BID	Lamivudinin görünür klerensi ve dağılım hacminde değişiklik olmamıştır; bu durum nevirapinin lamivudin klerensi üzerinde indüksiyon etkisinin olmadığını göstermektedir.	Lamivudin ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Stavudin	Stavudin EAA ↔ 0.96 (0.89-1.03)	Stavudin ve VIRAMUNE®, doz

30/40 mg BID	Stavudin C_{min} ND Stavudin C_{maks} \leftrightarrow 0.94 (0.86-1.03) Nevirapin: Kronolojik kontrollere kıyasla, düzeylerin değişmediği görülmüştür.	ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Tenofovir 300 mg QD	Nevirapin ile birlikte uygulandığında tenofovir plazma düzeyleri değişmez. Tenofovirin ile birlikte uygulama, nevirapin plazma düzeylerini etkilemez.	Tenofovir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Zidovudin 100-200 mg TID	Zidovudin EAA \downarrow 0.72 (0.60-0.96) Zidovudin C_{min} ND Zidovudin C_{maks} \downarrow 0.70 (0.49-1.04) Nevirapin: Zidovudinun nevirapin farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.	Zidovudin ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir. Granülositopeni sıklıkla zidovudine bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, birlikte nevirapin ve zidovudin alan hastalar ve özellikle pediyatrik hastalar, ve yüksek zidovudin dozları almakta olan hastalar ya da kemik iliği rezervleri azalmış olan hastalar, özellikle de HIV hastalığı ilerlemiş olanları daha yüksek bir granülositopeni riski altındadırlar. Bu gibi hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir.
NNRTI'lar		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz EAA \downarrow 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} \downarrow 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{maks} \downarrow 0.88 (0.77-1.01)	Efavirenz ve VIRAMUNE [®] 'ün birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir, çünkü aditif toksisite söz konusudur ve birlikte uygulama, her iki NNRTI'nın tek başına uygulamasına kıyasla, etkililikte artış sağlamamaktadır (2NN çalışmasının sonuçları için, bkz. Bölüm 5.1).
Delavirdin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.	VIRAMUNE [®] 'ün NNRTI'lar ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir
Etravirin	Etravirinin nevirapin ile birlikte kullanılması, plazma etravirin konsantrasyonlarında anlamlı bir	VIRAMUNE [®] 'ün NNRTI'lar ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir

	azalmaya ve etravirinin terapötik etkisinin kaybolmasına yol açabilir.	
Rilpivirin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.	VIRAMUNE®'ün NNRTI'lar ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir
Proteaz İnhibitörleri (PI'lar)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p>Atazanavir/r 300/100 mg: Atazanavir/r EAA ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{maks} ↓ 0.72 (0.60-0.86)</p> <p>Atazanavir/r 400/100 mg Atazanavir/r EAA ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{maks} ↔ 1.02 (0.85-1.24)</p> <p>(nevirapinsiz 300/100 mg'a kıyasla)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapin C_{min} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapin C_{maks} ↑ 1.17 (1.09-1.25)</p>	Atazanavir/ritonavir ve VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Darunavir EAA ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C_{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C_{maks} ↑ 1.40 (1.14-1.73)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapin C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapin C_{maks} ↑ 1.18 (1.02-1.37)</p>	Darunavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir EAA ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C_{maks} ↓ 0.75 (0.63-0.89)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapin C_{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapin C_{maks} ↑ 1.25 (1.14-1.37)</p>	Eğer fosamprenavir ile birlikte ritonavir verilmiyor ise, fosamprenavir ile VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	<p>Amprenavir EAA ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C_{maks} ↔ 0.97 (0.85-1.10)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapin C_{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapin C_{maks} ↑ 1.13 (1.03-1.24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

Lopinavir/ritonavir (kapsül) 400/100 mg BID	Erşkin hastalar: Lopinavir EAA ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C _{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C _{maks} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	VIRAMUNE® ile kombinasyon halinde iken lopinavir/ritonavir dozunun günde iki kez, yiyeceklerle birlikte 533/133 mg'a (4 kapsül) ya da 500/125 mg'a (100/25'lik 5 tablet) yükseltilmesi önerilmektedir. Lopinavir ile birlikte uygulandığında, VIRAMUNE® dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir.
Lopinavir/ritonavir (oral solüsyon) 300/75 mg/m ² BID	Pediyatrik hastalar: Lopinavir EAA ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{maks} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Çocuklar için, VIRAMUNE® ile kombinasyon halinde kullanıldığında, özellikle lopinavir/ritonavir'e duyarlılığın azaldığından kuşku edilen hastalarda lopinavir/ritonavir dozunun günde iki kez 300/75 mg/m ² 'ye yükseltilmesi düşünölmelidir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir EAA ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{maks} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapin: Birlikte ritonavir uygulaması, nevirapin plazma düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir değışikliğe yol açmaz.	Ritonavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Sakinavir/ritonavir	Ritonavir ile birlikte uygulanan sakinavir yumuşak jel kapsül üzerindeki mevcut kısıtlı veriler, ritonavir ve nevirapin ile birlikte uygulanan sakinavir arasında klinik olarak anlamlı etkileşim izlenimi vermemektedir.	Sakinavir/ritonavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Spesifik ilaç etkileşim çalışması yürütölmemiştir. HIV-infekte hastalar üzerinde yürütölen bir faz IIa çalışmasındaki kısıtlı veriler, TPV C _{min} değerinde, klinikte anlamlı olmayan %20'lik bir azalma göstermiştir.	Tipranavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
GİRİŞ İNHİBİTÖRLERİ		
Enfüvirtid	Metabolik yolları nedeniyle, enfüvirtid ve nevirapin arasında klinik olarak	Enfüvirtid ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın

	anlamli farmakokinetik etkilesim beklenmemektedir.	birlikte uygulanabilir.
Maravirok 300 mg QD	Maravirok EAA \leftrightarrow 1.01 (0.6-1.55) Maravirok C_{min} ND Maravirok C_{maks} \leftrightarrow 1.54 (0.94-2.52) geçmiş kontrollere kıyasla Nevirapin konsantrasyonları ölçülmemiştir; herhangi bir etki beklenmemektedir.	Maravirok ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Raltegravir 400 mg BID	Klinik veri bulunmamaktadır. Raltegravirin metabolik yolu nedeniyle, herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Raltegravir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
ANTİBİYOTİKLER		
Klaritromisin 500 mg BID	Klaritromisin EAA \downarrow 0.69 (0.62-0.76) Klaritromisin C_{min} \downarrow 0.44 (0.30-0.64) Klaritromisin C_{maks} \downarrow 0.77 (0.69-0.86) Metabolit 14-OH klaritromisin EAA \uparrow 1.42 (1.16-1.73) Metabolit 14-OH klaritromisin C_{min} \leftrightarrow 0 (0.68-1.49) Metabolit 14-OH klaritromisin C_{maks} \uparrow 1.47 (1.21-1.80) Nevirapin EAA \uparrow 1.26 Nevirapin C_{min} \uparrow 1.28 Nevirapin C_{maks} \uparrow 1.24 geçmiş kontrollere kıyasla.	Klaritromisin sistemik maruziyeti anlamli derecede azalmış, 14-OH metabolitinin sistemik maruziyeti artmıştı. Klaritromisin aktif metabolitinin <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> 'e karşı aktivitesi düşük olduğu için, bu patojene karşı genel aktivite azalabilir. Klaritromisine alternatif tedavi ajanları, örn. azitromisin düşünülmelidir. Karaciğer anormalliklerinin yakından izlenmesi önerilir.
Rifabutin 150 ya da 300 mg QD	Rifabutin EAA \uparrow 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} \leftrightarrow 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{maks} \uparrow 1.28 (1.09-1.51) Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin EAA \uparrow 1.24 (0.84-1.84)) Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin C_{min} \uparrow 1.22 (0.86-1.74) Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin C_{maks} \uparrow 1.29 (0.98-1.68) Nevirapinin görünür klerensinde, geçmiş verilere kıyasla, klinikte anlamli olmayan bir artış (%9) bildirilmiştir.	Rifabutin ve VIRAMUNE [®] 'ün ortalama farmakokinetik parametreleri üzerinde anlamli bir etki görülmemiştir. Rifabutin ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir. Ancak, hastalar-arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle, bazı hastalarda sistemik rifabutin maruziyetinde yüksek derecelerde artışlar ortaya çıkabilir ve bu hastalar daha yüksek bir rifabutin toksisite riski taşıyabilirler. Bu nedenle, eş-zamanlı uygulamada

		dikkatli olunmalıdır.
Rifampisin 600 mg QD	Rifampisin EAA ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampisin C _{min} ND Rifampisin C _{maks} ↔ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapin EAA ↓ 0.42 Nevirapin C _{min} ↓ 0.32 Nevirapin C _{maks} ↓ 0.50 Geçmiş verilere kıyasla.	Rifampisin ve VIRAMUNE®'ün birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). VIRAMUNE® içeren bir rejim kullanmakta olan ve aynı zamanda tüberküloz ile ko-infekte hastaları tedavi etmek durumunda olan doktorlar, bunun yerine rifabutın kullanmayı düşünebilirler.
ANTİFUNGALLER		
Flukonazol 200 mg QD	Flukonazol EAA ↔ 0.94 (0.88-1.01) Flukonazol C _{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Flukonazol C _{maks} ↔ 0.92 (0.85-0.99) Sistemik nevirapin maruziyeti: ↑ %100, nevirapinin tek başına uygulandığı geçmiş verilere kıyasla.	Sistemik VIRAMUNE® maruziyetinde artma riski nedeniyle, bu ilaçlar birlikte verildiklerinde ihtiyatlı olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.
İtrakonazol 200 mg QD	İtrakonazol EAA ↓ 0.39 İtrakonazol C _{min} ↓ 0.13 İtrakonazol C _{maks} ↓ 0.62 Nevirapin: Nevirapin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.	Bu iki ajan eş-zamanlı olarak uygulandığında, itrakonazol dozunun arttırılması gündeme düşünülmelidir.
Ketokonazol 400 mg QD	Ketokonazol EAA ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{maks} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapin plazma düzeyleri: ↑ 1.15-1.28, geçmiş kontrollere kıyasla.	Ketokonazol ve VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
KRONİK HEPATİT B VE C'DE ETKİLİ ANTİVİRALLER		
Adefovir	<i>In vitro</i> çalışmaların sonuçları, adefovir ve nevirapin arasında zayıf bir antagonizma olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1); bu durum klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır ve etkililik azalması beklenmemektedir. Adefovir, insanlarda ilaç metabolizmasında yer aldığı bilinen yaygın CYP izoformlarının hiçbirini etkilememiştir ve renal yoldan atılır.	Adefovir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

	Klinik önem taşıyan ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	
Boseprevir	Boseprevir CYP3A4/5 tarafından kısmen metabolize edilmektedir. Boseprevirin CYP3A4/5'i indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar ile birlikte uygulanması, sistemik maruziyeti artırabilir veya azaltabilir. Boseprevir, nevirapine benzer bir metabolik yola sahip olan bir NNRTI ile birlikte verildiğinde, çukur konsantrasyonları azalmıştı. Boseprevir çukur konsantrasyonlarında gözlenen bu azalmanın klinik sonuçları direkt olarak değerlendirilmemiştir.	Boseprevir ve VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Entekavir	Entekavir, sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin substratı, indükleyicisi ya da inhibitörü değildir. Entekavirin metabolik yolu nedeniyle, klinik önem taşıyan ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Entekavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
İnterferonlar (pegile interferon alfa 2a ve alfa 2b)	İnterferonların CYP3A4 ya da 2B6 üzerinde bilinen bir etkileri bulunmamaktadır. Klinik önem taşıyan herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	İnterferonlar ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Ribavirin	<i>In vitro</i> çalışmaların sonuçları, ribavirin ve nevirapin arasında zayıf bir antagonizma olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1); bu durum klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır ve etkinlik azalması beklenmemektedir. Ribavirin, sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez ve toksisite çalışmalarında ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğine yönelik bir veri bulunmamaktadır. Klinik önem taşıyan ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Ribavirin ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Telaprevir	Telaprevir karaciğerde CYP3A tarafından metabolize edilir ve bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Metabolizmasında başka enzimler de yer alabilir. Telaprevir ile birlikte CYP3A ve/veya P-gp indükleyici ilaçların uygulanması, telaprevir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Telaprevir ve nevirapin ile ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir; ancak telaprevir ve nevirapine benzer bir metabolik yola sahip olan bir	Telaprevir ve nevirapin birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. VIRAMUNE® ile birlikte uygulandığında, telaprevir dozunda ayarlama yapılmalıdır.

	NNRTI ile yapılan etkileşim çalışmalarında, her ikisinin düzeylerinde de azalma görülmüştür. Telaprevir ve efavirenz ile yürütülen ilaç etkileşim çalışmalarının sonuçları, telaprevir P450 indükleyici ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.	
Telvivudin	Telvivudin, sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin substratı, indükleyicisi ya da inhibitörü değildir. Telvivudinin metabolik yolu nedeniyle, klinik önem taşıyan ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Telvivudin ve VIRAMUNE® , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
ANTASİTLER		
Simetidin	Simetidin: Simetidin FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Nevirapin C _{min} ↑ 1.07	Simetidin ve VIRAMUNE® , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
ANTİTROMBOTİKLER		
Varfarin	Nevirapin ve antitrombotik ajan varfarin arasındaki etkileşim karmaşıktır; birlikte kullanıldıklarında, koagülasyon zamanında hem artma hem de azalma potansiyeli söz konusudur.	Antikoagülasyon düzeyleri yakından izlenmelidir.
KONTRASEPTİFLER		
Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) 150 mg 3 ayda bir	DMPA EAA ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{maks} ↔ Nevirapin EAA ↑ 1.20 Nevirapin C _{maks} ↑ 1.20	Birlikte VIRAMUNE® uygulaması, DMPA'nın ovülasyonu baskılayıcı etkilerini değiştirmemiştir. DMPA ve VIRAMUNE® , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Etinil östradiol (EE) 0.035 mg	EE EAA ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C _{min} ND EE C _{maks} ↔ 0.94 (0.79-1.12)	VIRAMUNE® almakta olan kadınlarda, oral hormonal kontraseptifler, tek kontrasepsiyon metodu şeklinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). VIRAMUNE® ile kombinasyon halinde DMPA dışındaki hormonal kontraseptifler için (oral ya da başka uygulama formları şeklinde), güvenlik ve etkililik yönünden uygun dozlar belirlenmemiştir.
Noretindron (NET) 1.0 mg QD	NET EAA ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C _{min} ND NET C _{maks} ↓ 0.84 (0.73-0.97)	VIRAMUNE® almakta olan kadınlarda, oral hormonal kontraseptifler, tek kontrasepsiyon metodu şeklinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). VIRAMUNE® ile kombinasyon halinde DMPA dışındaki hormonal kontraseptifler için (oral ya da başka uygulama formları şeklinde), güvenlik ve etkililik yönünden uygun dozlar belirlenmemiştir.

İLAÇ KÖTÜYE KULLANIMI		
Metadon, Kişiselleştirilmiş Doz Uygulaması	Metadon EAA ↓ 0.40 (0.31-0.51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{maks} ↓ 0.58 (0.50-0.67)	Metadon almakta olan ve VIRAMUNE® terapisine başlanacak hastalar, çekilme bulguları yönüyle izlenmeli ve metadon dozu buna göre ayarlanmalıdır.
BITKİSEL ÜRÜNLER		
St. John's wort	Bitkisel preparat St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> , sarı kantoron) ile eş-zamanlı kullanımda serum nevirapin düzeyleri azalabilir. Bunun nedeni, ilaç metabolizma enzimleri ve/veya transport proteinlerinin St. John's wort tarafından indüksiyonudur.	St. John's wort içeren bitkisel preparatlar ve VIRAMUNE® birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Eğer hasta halen St. John's wort alıyor ise, nevirapin düzeylerini ve mümkünse viral düzeyleri kontrol ediniz ve St. John's wortu son veriniz. St. John's wort sonlandırıldığında, nevirapin düzeyleri yükselebilir. VIRAMUNE® dozunda ayarlama yapılması gerekebilir. Bu indükleyici etki, St. John's wort ile tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 hafta daha kalıcı olabilir.

Diğer Bilgiler

Nevirapin metabolitleri: İnsan karaciğeri mikrozomları kullanılarak yürütülen çalışmalarda, nevirapin hidroksilat metabolitleri oluşumunun, dapson, rifabutin, rifampisin ve trimetoprim/sülfametoksazol varlığından etkilenmediği gösterilmiştir. Ketokonazol ve eritromisin, nevirapin hidroksilat metabolitlerinin oluşumunu anlamlı düzeyde inhibe etmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar, tek doğum kontrol yöntemi olarak oral kontraseptif kullanmamalıdır, çünkü nevirapin bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi: Gebe kadınlar üzerinde mevcut veriler, herhangi bir malformatif ya da fetoneonatal toksisiteye işaret etmemektedir. Halen konuya ilişkin başka epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

Gebe sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen reproduktif çalışmalarda, gözlenebilir herhangi bir teratojenisite saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlar üzerinde yeterli ve iyi kontrollü

çalışma bulunmamaktadır. Gebe kadınlara nevirapin reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Plazma HIV-1 RNA düzeyi saptanabilir durumda (50 ya da üzeri kopya/ml) ve CD4+ hücre sayımları 250 hücre/mm³'ten yüksek olan kadınlarda hepatotoksisite daha sık olduğu için, terapötik kararlarda bu durumlar dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Önceden tedavi görmüş, CD4+ hücre sayımları 250 hücre/mm³'ten yüksek ve nevirapin başlatılırken viral yükleri saptanamaz düzeyde olan (plazmada HIV-1 50 kopya/ml'den daha düşük) kadınlarda, toksisite riskinde artış bulunmayışının aynı zamanda gebe kadınlar için de geçerli olduğunu kanıtlayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Özel olarak bu konunun ele alındığı bütün randomize çalışmalarda gebe kadınlar çalışma dışında bırakılmıştır ve gerek topluluk çalışmalarında, gerekse meta-analizlerde gebe kadınlar çok düşük oranda temsil edilmişlerdir.

Laktasyon dönemi:

Nevirapin kolayca plasentaya geçer ve anne sütünde bulunur.

HIV enfeksiyonlu annelerin, postnatal HIV geçiş riskinden kaçınmak için, bebeklerini emzirmemeleri, ve eğer nevirapin alıyorsa bebeklerini emzirmeyi bırakmaları önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Reprodüktif toksikoloji çalışmalarında, sıçanlarda fertilite bozukluğu belirtileri görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Ancak hastalara, VIRAMUNE® tedavisi sırasında bitkinlik gibi istenmeyen etkiler geçirebilecekleri öğütlenmelidir. Bu nedenle, araç kullanırken ya da makine işletirken ihtiyatlı olunması önerilmelidir. Eğer hastalarda bitkinlik durumu ortaya çıkarsa, araç kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

VIRAMUNE® tedavisine bağlı olarak tüm klinik araştırmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar döküntü, alerjik reaksiyonlar, hepatit, anormal karaciğer fonksiyon testleri, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, bitkinlik, ateş, baş ağrısı ve miyalji olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimler, en ağır advers reaksiyonların Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, ağır hepatit/karaciğer yetmezliği, eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve, ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla birlikte giden döküntü ile karakterize sistemik semptomlar, bunların yanında hepatit, eozinofili, granülositopeni, ve böbrek işlev bozukluğu şeklinde viseral tutulum olduğunu göstermektedir. Tedavinin ilk 18 haftası, yakından takip gerektiren kritik bir dönemdir (Bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyon özeti

Nedensel olarak VIRAMUNE® uygulamasına bağı olabilecek, aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hesaplanan sıklık dereceleri, VIRAMUNE® tedavisine bağı olduğu düşünölen advers reaksiyonlara ilişkin, bir araya getirilmiş klinik çalışma verilerine dayalıdır.

Yaygınlık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Granülositopeni
Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, ürtiker dahil)
Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon
Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Hepatit (ağır ve yaşamı tehdit edici hepatotoksisite dahil) (%1,9)
Yaygın olmayan: Sarılık
Seyrek: Fulminan hepatit (fatal olabilen)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü (%12,5)
Yaygın olmayan: Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz (fatal olabilen) (%0,2), anjiyoödem, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin tablolar

Yaygın: Ateş, bitkinlik

Araştırmalar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri (alanin aminotransferaz artışı, transaminazlarda artış, aspartat aminotransferaz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, karaciğer enzimlerinde artış, hipertransaminazemi)
Yaygın olmayan: Kan fosforunda azalma, kan basıncında yükselme

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklamalar

İlişkili advers olayların büyük çoğunluğunun bildirildiğı Çalışma 1100.1090'da (n=28), plasebo almakta olan hastalardaki granülositopeni olaylarının insidansı (%3.3), nevirapin almakta olanlardakinden (%2.5) daha yüksekti.

Anafilaktik reaksiyon pazarlama sonrası gözetim çalışmalarında tanımlanmış, ama randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Sıklık kategorisi, randomize, kontrollü klinik

çalışmalarda nevirapin verilen toplam hasta sayısına (n=2,718) dayalı bir istatistik yöntem ile hesaplanmıştır.

Kan fosforunda azalma ve kan basıncında yükselme, birlikte tenofovir/emtrisitabin uygulanan klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, HIV enfeksiyonlu hastalarda vücut yağlarının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Vücut yağlarının yeniden dağılımı, periferik ve fasyal derialtı yağ dokusunun kaybı, intraabdominal ve viseral yağ miktarında artış, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (servikal yağ yastığı) gibi değişiklikleri kapsamaktadır.

Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Nevirapin diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, aynı zamanda şu advers reaksiyonlar da bildirilmiştir; pankreatit, periferik nöropati ve trombositopeni. Bu advers reaksiyonlar sıklıkla diğer antiretroviral ajanlarla ilişkilidir ve nevirapin diğer ajanlar ile kombine halde kullanıldığında ortaya çıkmaları beklenebilir; ancak bu olayların nevirapin tedavisine bağlı olmaları olası değildir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği sendromları ender olarak bildirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Aynı zamanda otoimmün bozukluklar da bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Özellikle, genel kabul gören risk faktörlerini taşıyan, HIV hastalığı ilerlemiş durumda olan veya uzun süredir kombine antiretroviral (KART) görmekte olan hastalarda, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklık derecesi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve derialtı dokuları

Nevirapinin en yaygın klinik toksisitesi döküntüdür. Kontrollü klinik çalışmalardaki kombinasyon rejimlerinde VIRAMUNE®'e bağlanabilen döküntüler, hastaların %12.5'inde ortaya çıkmıştır.

Döküntüler genellikle, gövde, yüz ve ekstremitelerde yerleşik, kaşıntılı ya da kaşıntısız olabilen, hafif ile orta dereceli, makülopapular eritematöz kütanöz erüpsiyonlar şeklinindedir. Aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve ürtiker) bildirilmiştir. Döküntüler ya tek başına ya da eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte giden bir ilaç döküntüsü çerçevesinde ortaya çıkmaktadır. Buradaki sistemik semptomlar, ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla birlikte döküntü ve hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu gibi viseral tutulum ile karakterizedir.

Nevirapin ile tedavi edilen hastalarda, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi şiddetli ve yaşamı tehdit edici nitelikte deri reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Fatal sonuçlanan SJS, TEN ve eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç döküntüsü olguları bildirilmiştir. şiddetli döküntülerin büyük çoğunluğu tedavinin ilk 6 haftası içinde ortaya çıkmış, bazılarında hospitalizasyon gerekmiş ve bir hastada cerrahi girişim gereği duyulmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Hepato-biliyer

En sık gözlenen laboratuvar test anormallikleri ALT, AST, GGT, total bilirübin ve alkali fosfataz dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde (KFT) yükselmeler şeklindedir. En sık karşılaşılanı GGT düzeylerinde asemptomatik yükselmelerdir. Sarılık olguları bildirilmiştir.

Nevirapin ile tedavi edilen hastalarda hepatit (fatal fulminan hepatit dahil, şiddetli ve hayati tehlike yaratan hepatoksisite) bildirilmiştir.

Ağır bir hepatik olaya yönelik en iyi tahmin faktörü, başlangıç dönemindeki yüksek karaciğer fonksiyon testleri olmuştur. Tedavinin ilk 18 haftası, yakından takip gerektiren kritik bir dönemdir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Büyük çoğunluğuna ZDV (zidavudin) ve/veya ddI (didanosin) ile birlikte kombinasyon tedavisi uygulanan 361 pediyatrik hasta üzerindeki klinik çalışma deneyimi temelinde, nevirapine bağlı en sık bildirilen advers olaylar, erişkinlerde gözlenenler ile benzer nitelikteydi. Çocuklarda granülositopeni daha sık gözlemlendi. Açık tasarımlı bir klinik çalışmada (ACTG 180), ilaca bağlı şekilde değerlendirilen granülositopeni hastaların 5/37'sinde gözlemlendi (%13.5). Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTG 245'te, ilaca bağlı ağır granülositopeni sıklığı 5/305 (%1.6) oldu. Bu popülasyonda izole olgular halinde Stevens-Johnson sendromu ya da Stevens-Johnson/toksik epidermal nekroliz geçiş sendromu bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Nevirapin doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. 15 güne kadar günde 800-6000 mg arasında değişen VIRAMUNE® doz aşımı olguları bildirilmiştir. Hastalarda ödem, eritema nodosum, bitkinlik, ateş, baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, pulmoner infiltratlar, deri döküntüleri, vertigo, kusma, transaminazlarda artış ve kilo kaybı görülmektedir. Nevirapinin kesilmesiyle bu etkilerin tümü kaybolmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Bir yenidoğanda, masif bir kasıtsız doz aşımı olgusu bildirilmiştir. Alınan doz, önerilen 2 mg/kg/gün dozunun 40 katıydı. Hafif bir izole nötropeni ve hiperlaktatemi gözlemlendi ve bunlar herhangi bir klinik komplikasyona yol açmaksızın, bir hafta içerisinde kendiliğinden kayboldu. Bir yıl sonra, çocuğun gelişmesi normal düzeylerde seyretmekteydi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antiviraller /

Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05A G01

Etki mekanizması

Nevirapin, HIV-1'in nükleozid olmayan bir ters transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI). Nevirapin, HIV-1 ters transkriptazın yarışmacı olmayan (non-kompetitif) bir inhibitörüdür, ama HIV-2 ters transkriptaz veya ökaryotik DNA polimerazları α , β , γ veya δ üzerinde biyolojik olarak anlamlı bir inhibitör etki göstermez.

In vitro antiviral aktivite

Nevirapin A, B, C, D, F, G, ve H sınıflarından bir dizi grup M HIV-1 izolatlarına ve insan embriyo böbreği 293 hücrelerinde çoğalan, dolaşımdaki rekombinant formlar (CRF) olan CRF01_AE, CRF02_AG ve CRF12_BF'ye karşı antiviral aktivite göstermiştir (medyan EC50 değeri 63 nM). Büyük çoğunluğu B HIV-1 alt tipinden olan 2,923 klinik izolattan oluşan bir dizide ortalama EC₅₀ değeri 90 nM olmuştur. Nevirapinin antiviral aktivitesi periferik kan mononükleer hücreleri, monosit kökenli makrofajlar ya da lenfoblastoid hücre dizisinde ölçüldüğünde benzer EC₅₀ değerleri elde edilmiştir. Nevirapin hücre kültürlerinde grup O HIV-1 ve HIV-2 izolatlarına karşı antiviral aktivite göstermemiştir.

Nevirapin *in vitro* ortamda efavirenz ile kombinasyon halinde kuvvetli bir antagonistik anti-HIV-1 aktivite göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5). Proteaz inhibitörü ritonavir ve füzyon inhibitörü enfuvirtid ile kombinasyonunda aditif ilâ antagonistik anti-HIV-1 aktivite elde edilmiştir. Nevirapin proteaz inhibitörleri amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, sakinavir ve tipranavir, ve NRTI'lar abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir ve zidovudin ile kombinasyon halinde aditif ile sinerjik anti-HIV-1 aktivite göstermiştir. Nevirapinin *in vitro* anti-HIV-1 aktivitesi, anti-HBV ilacı adefovir ve anti-HCV ilacı ribavirin tarafından antagonize edilmiştir.

Direnç:

Hücre kültürlerinde nevirapine karşı duyarlılığı azalmış (100-250 kat) HIV izolatları ortaya çıkmaktadır. Genotipik analizlerde, kullanılan hücre dizisine ve virüs suşuna bağlı olarak HIV-1 RT geninde Y181C ve/veya V106A pozisyonlarında mutasyonlar görülmüştür. Hücre kültüründe nevirapine karşı direncin ortaya çıkış zamanı, seleksiyona nevirapin başka bazı NNRTI ilaçlar ile kombine olarak dahil edildiğinde değişiklik göstermemiştir.

Kırk sekiz hafta süreyle lamivudin ve stavudin ile kombinasyon halinde günde bir kez (n=25) ya da günde iki kez (n=46) nevirapin verilen, virolojik başarısızlık gösteren antiretroviral naif hastalardan (n=71) alınan izolatların genotipik analizinde, sırasıyla, hastaların 8/25 ve 23/46'sından alınan izolatlar, NNRTI direnci ile ilişkili şu mutasyonların bir ya da daha fazlasını taşımaktaydı; Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ve M230L.

Çapraz-direnç:

Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörlerine (NNRTI) karşı çapraz-direnç gösteren HIV suşlarının hızla ortaya çıktığı *in vitro* olarak gözlenmiştir. Nevirapin ile virolojik başarısızlıktan sonra, delavirdin ve efavirenze karşı çapraz direnç beklenmektedir. Direnç testi sonuçlarına bağlı olarak, daha sonra etravirin içeren bir rejim kullanılabilir. İlgili enzim hedefleri farklı olduğu için, nevirapin ile HIV proteaz inhibitörleri, HIV integras inhibitörleri ya da HIV giriş inhibitörleri arasında çapraz-direnç olması olası değildir. Benzer şekilde nevirapin ve NRTI'lar arasında çapraz-direnç potansiyeli düşüktür, çünkü bu moleküller ters transkriptaz üzerinde farklı bağlanma yerlerine sahiptir.

Klinik sonuçlar:

VIRAMUNE hem daha önce hiç tedavi almamış hem de tedavi almış hastalar üzerinde değerlendirilmiştir.

Tedavi almamış hastalar üzerindeki çalışmalar:

2NN çalışması

İki non-nükleozid çalışması 2NN, NNRTI bileşikleri olan nevirapin ile efavirenzin ve her iki ilacın birlikte uygulamasının karşılaştırıldığı, randomize, açık tasarımlı, çok-merkezli prospektif bir çalışmaydı.

Başlangıç döneminde plazma HIV-1 RNA > 5,000 kopya/ml olan 1,216 antiretroviral tedavi naif hasta, 48 hafta süreyle günde bir kez VIRAMUNE® 400 mg, günde iki kez VIRAMUNE® 200 mg, günde bir kez efavirenz 600 mg, ya da günde bir kez VIRAMUNE® 400 mg ve efavirenz 800 mg, artı stavudin ve lamivudin almak üzere gruplara ayrıldı. Birincil sonlanım noktası olan tedavi başarısızlığı, plazma HIV-1 RNA'da ilk 12 haftada 1 log₁₀'dan daha düşük bir azalma, ya da 24. haftadan itibaren ardışık iki kez 50 kopya/ml'nin üzerinde ölçüm alınması, veya hastalık progresyonu olarak tanımlanmıştı.

Medyan yaş 34 ve hastaların yaklaşık %64'ü erkekti. Medyan CD4 hücre sayımı, günde iki kez VIRAMUNE® ve efavirenz gruplarında, sırasıyla, mm³ başına 170 ve 190 hücre idi. Tedavi grupları arasında demografi ve başlangıç dönemi özellikleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmamaktaydı.

Önceden belirlenen birincil etkinlik kıyaslaması, günde iki kez VIRAMUNE® ve efavirenz tedavi grupları arasındaydı.

Günde iki kez nevirapin rejimi ve efavirenz rejimi, tedavi başarısızlığı ya da virolojik başarısızlık dahil, tedavi başarısızlığının herhangi bir bileşeni yönüyle anlamlı olarak farklı değildi (p=0.091).

Eşzamanlı nevirapin (400 mg) artı efavirenz (800 mg) kullanımı, en yüksek sıklıkta klinik advers olay ve en yüksek tedavi başarısızlığı oranıyla (%53.1) ilişkiliydi. Nevirapin artı efavirenz rejimi ilave bir etkililik sağlamadığı ve ayrı ayrı her bir ilahtan daha fazla advers olaya neden olduğu için, bu rejim önerilmemektedir.

Günde iki kez nevirapin verilen hastaların %20'si ve efavirenz verilen hastaların %18'inde en az bir grad 3 ya da 4 klinik advers olay gelişti. Klinik advers olay olarak rapor edilen klinik hepatit, günde iki kez nevirapin ve efavirenz gruplarında, sırasıyla 10 (%2.6) ve 2 (%0.5) hastada ortaya çıktı. Karaciğere ilişkin en az bir evre 3 ya da 4 laboratuvar toksisitesi gösteren hastaların oranı, günde iki kez nevirapin için %8.3 ve efavirenz için %4.5 oldu. Evre 3 ya da 4 karaciğer-ilişkili laboratuvar toksisitesi gösteren hastalar arasında hepatit B ya da hepatit C virüsü ile ko-enfekte olanların oranı, günde iki kez nevirapin grubunda %6.7 ve %20.0, efavirenz grubunda ise %5.6 ve %11.1 bulundu.

2NN üç yıllık izleme çalışması

Bu çalışma, 2NN hastalarında 49. haftadan 144. haftaya kadar, stavudin ve lamivudin ile kombinasyon halinde VIRAMUNE® ve efavirenzin 3 yıllık antiviral etkililiklerinin karşılaştırıldığı, çok-merkezli retrospektif bir çalışmaydı.

2NN çalışmasına katılan, ve çalışmanın kapatıldığı 48. haftada halen aktif olarak izlenen ve çalışma yapılan klinikte halen daha tedavi görmekte olan hastalardan çalışmada yer almaları istenildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları (tedavi başarısızlığı gösteren hastaların yüzdesi),

ikincil sonlanım noktaları ve aynı zamanda temel tedavi, orijinal 2NN çalışmasıyla benzer nitelikteydi.

Bu çalışmada, VIRAMUNE®'ne karşı en az üç yıl süreyle kalıcı bir yanıtın varlığı belgelendirilmiştir. Günde iki kez VIRAMUNE® 200 mg ve efavirenz arasında tedavi başarısızlığı anlamında, %10 sınırları içinde eşdeğerliğin varlığı kanıtlanmıştır. Birincil (p=0.92) ve ikincil sonlanım noktalarının her ikisi de, efavirenz ve günde iki kez VIRAMUNE® 200 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tedavi deneyimli hastalardaki çalışmalar

NEFA çalışması

NEFA çalışması, proteaz inhibitörü (PI) bazlı bir rejimden VIRAMUNE®, efavirenz ya da abakavire geçiş yapılan plazma yükleri saptanamaz durumdaki hastalarda tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği kontrollü, prospektif, randomize bir çalışmadır.

Bu çalışmaya, iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü ve en az bir PI almakta olan ve plazma HIV-1 RNA düzeyleri PI'dan VIRAMUNE®'e (155 hasta), efavirenze (156 hasta), ya da abakavire (149 hasta) geçiş yapmadan önceki en az altı ay süresince 200 kopya/ml'den düşük olan 460 erişkin randomize edilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası ölüm, edinilmiş immün yetmezlik sendromuna progresyon, ya da HIV-1 RNA düzeylerinde mililitre başına 200 kopya ya da üzerine artış idi.

12. ayda, sonlanım noktasına ulaşma yönelik Kaplan-Meier tahminleri, VIRAMUNE® grubunda %10, efavirenz grubunda %6 ve abakavir grubunda yüzde 13 oldu (p=0.10, tedavi amaçlı analiz temelinde).

Genel advers olay insidansı, abakavir grubunda (61 hasta, ya da %41), nevirapin grubundan (83 hasta, ya da %54) ya da efavirenz grubundan (89 hasta, ya da %57) anlamlı derecede daha düşüktü. Abakavir grubunda (9 hasta, ya da %6), nevirapin grubundan (26 hasta, ya da %17) ya da efavirenz grubundan (27 hasta, veya %17) anlamlı derecede daha düşük sayıda hastada advers olaylar nedeniyle ilaca son verilmiştir.

Perinatal geçiş

VIRAMUNE®'nün perinatal geçişteki kullanımını incelemek üzere çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların en önemlisi HIVNET 012'dir. Bu çalışmada infeksiyon geçişinde, tek doz nevirapin kullanılan VIRAMUNE® grubunda (%13.1 (n=310)), ultra-kısa zidovudin grubuna kıyasla (%25.1 (n=308)). anlamlı bir azalma olduğu ortaya konuldu (p=0.00063). VIRAMUNE® monoterapisi NNRTI direnci gelişimiyle ilişkilidir. Anneler ya da bebeklerde kullanılan tek doz nevirapin, bu hastalarda 6 ay içerisinde nevirapin içeren bir HIV tedavi rejimi başlatılırsa, etkinlikte azalmaya neden olabilir. Tek doz nevirapinin diğer antiretroviraller ile kombine edilmesi, nevirapin direnci oluşumunu azaltır. Diğer antiretroviral ilaçların erişilebilir olduğu durumlarda, tek doz VIRAMUNE® rejimi, ilave başka etkin antiretroviral ilaçlar ile kombine edilmelidir (uluslararası kabul gören kılavuzlarda önerildiği şekilde).

Bu verilerin Avrupa popülasyonlarındaki klinik önemi belirlenmemiştir. Ayrıca, VIRAMUNE® vertikal HIV-1 infeksiyonu geçişini önlemek için tek doz şeklinde kullanıldığında, anne ve bebekte hepatotoksisite riski dışlanamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Güney Afrika'da yürütülen BI 1100.1368 çalışmasının 48 haftalık analiz sonuçları, 4/7 mg/kg ve 150 mg/m²'lik nevirapin doz gruplarının, antiretroviral tedavi almamış pediyatrik hastaların tedavisinde iyi tolere edildiği ve etkili olduklarını doğrulamıştır. Her iki doz grubunda da 48. haftada CD4+ hücre yüzdesinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Her iki doz uygulama rejimi aynı zamanda, viral yükün azaltılmasında da etkiliydi. 48 haftalık bu çalışmada her iki doz grubunda da beklenmedik bir güvenilirlik bulgusuna rastlanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

VIRAMUNE® tablet ve oral süspansiyonun 200 mg'a kadar dozlarda kıyaslanabilir derecede biyoyararlanılabilir oldukları ve birbirlerinin yerine kullanılacakları gösterilmiştir.

Emilim:

Nevirapin sağlıklı gönüllülerde ve HIV-1 enfeksiyonlu erişkinlerde, oral uygulamadan sonra kolaylıkla absorbe (>%90) olmaktadır. 12 sağlıklı erişkinde tek doz uygulamadan sonra mutlak biyoyararlanımı, 50 mg tablet için %93 ± 9 (ortalama ± SS) ve oral solüsyon için %91 ± 8 idi. Tek doz 200 mg'dan sonra 4. saatte ulaşılan doruk plazma konsantrasyonu 2 ± 0.4 mikrogram/ml (7.5 mikromolar)'dir.

Çok-dozlu uygulamadan sonra, nevirapin doruk konsantrasyonlarının, 200-400 mg/gün doz aralığında doğrusal olarak arttığı görülmektedir. HIV enfeksiyonlu 20 hastanın literatürde bildirilen verileri, 200 mg nevirapin bid almakta olan hastalarda kararlı durumda C_{maks} düzeyinin 5.74 mikrogram/ml (5.00-7.44), C_{min} düzeyinin 3.73 mikrogram/ml (3.20-5.08), ve EAA değerinin 109.0 saat·mikrogram/ml (96.0-143.5) olduğunu göstermektedir. Diğer yayınlanmış veriler bu sonuçları desteklemektedir. Uzun dönemli etkililiğin en yüksek olasılıkla, nevirapin çukur değerlerinin 3.5 mikrogram/ml'nin üzerinde olan hastalarda ortaya çıktığı görülmektedir.

Dağılım:

Nevirapin lipofiliktir ve fizyolojik pH düzeyinde esasen non-iyonize haldedir. Sağlıklı erişkinlere intravenöz uygulamadan sonra nevirapinin dağılım hacmi (V_{dss}) 1.21 ± 0.09 L/kg'dır; bu durum nevirapinin insanlarda geniş ölçüde dağılıma uğradığını göstermektedir. Nevirapin, kolaylıkla plasentaya geçer ve anne sütünde bulunur. Nevirapin, 1-10 mcg/ml aralığındaki plazma konsantrasyonlarında plazma proteinlerine yaklaşık %60 oranında bağlanır. İnsanlarda serebrospinal sıvıdaki nevirapin konsantrasyonu (n=6), plazma konsantrasyonunun %45'i (±%5) oranındaydı; bu oran yaklaşık olarak, plazma proteinlerine bağlanmayan bölümüne denktir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

İnsanlardaki *in vivo* çalışmalarda ve insan karaciğer mikrozoamları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda nevirapinin, karaciğerde sitokrom P450 (oksidatif) metabolizması yoluyla yoğun bir biyotransformasyona uğrayarak, çeşitli hidroksilat metabolitlerine dönüştüğü gösterilmiştir. İnsan karaciğer mikrozoamları ile yürütülen *in vitro* çalışmalarda, nevirapinin oksidatif metabolizmasının esas olarak, CYP3A ailesine ait sitokrom P450 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleştiği, başka izoenzimlerin ise sekonder bir role sahip olabilecekleri gösterilmiştir. Sekiz sağlıklı erkek gönüllüde yürütülen bir kütle balans/ekskresyon çalışmasında, deneklerde günde iki kez 200 mg dozda nevirapin ile kararlı durum elde edildi ve bunun ardından tek doz 50 mg ¹⁴C-nevirapin verildi; radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %91.4 ± 10.5'i geri kazanıldı. Bu miktarın %81.3 ± 11.1'inin idrardan elde edilmesi (dışkıdaki %10.1 ± 1.5'e kıyasla) esas atılım yolunun, idrarla olduğunu göstermektedir. İdrardaki radyoaktivitenin %80'den fazlasını, hidroksilat metabolitlerinin glukuronat konjüгатları oluşturmaktaydı. Sitokrom P450 metabolizması, glukuronat konjüгasyonu, ve glukuronize metabolitlerin idrar yolu ile atılımı böylelikle,

nevirapinin insanlardaki primer biyotransformasyon ve eliminasyon yolunu oluşturmaktadır. İdrardaki radyoaktivitenin yalnızca küçük bir miktarı (<5%; toplam dozun <3 temsil ediyor) ana bileşiğe aitti; bu nedenle, renal atılım ana bileşiğin eliminasyonunda çok az rol oynamaktadır.

Nevirapinin, hepatik sitokrom P450 metabolizma enzimlerinin indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Oto-indüksiyon farmakokinetiği, tedavi ilerledikçe (tek dozdan iki-dört hafta süreyle 200-400 mg/gün doza kadar) nevirapinin sanal oral klerensinde yaklaşık 1.5 - 2 kat artış ile karakterizedir. Oto-indüksiyon buna karşılık gelecek şekilde, nevirapinin plazmadaki terminal faz yarılanma ömrünün, tek doz uygulamasındaki yaklaşık 45 saatten, 200-400 mg/gün multipl doz uygulamasından sonra yaklaşık 25-30 saate kadar azalmasına da neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Çoklu-doz uygulamasından sonra, nevirapin doruk konsantrasyonlarının, 200-400 mg/gün doz aralığında doğrusal olarak arttığı görülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve ırk:

HIV-1 enfeksiyonlu erişkinlerde nevirapin farmakokinetiği, yaş ile (sınırlar 19-68) ya da ırklara göre (Siyahlar, İspanyol kökenliler veya Beyazlar) değişmemektedir. Nevirapin 65 yaşın üzerindeki hastalarda özel olarak araştırılmamıştır.

Cinsiyet:

Çok-uluslu 2NN çalışmasında, aralarında 391 kadının yer aldığı 1077 hasta üzerinde bir populasyon farmakokinetiği alt-çalışması yürütülmüştür. Kadın hastalardaki nevirapin klerensi, erkek hastalardakinden %13.8 daha düşüktü. Bu farklılığın klinik önem taşıdığı düşünülmemektedir. Ne vücut ağırlığı ne de vücut kütle indeksi (VKİ) nevirapin klerensi üzerinde etkili olduğu için, cinsiyetin etkisi vücut büyüklüğü ile açıklanamaz.

Böbrek yetmezliği:

Nevirapinin tek-doz farmakokinetiği, hafif ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/dk), orta ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/dk) ya da şiddetli ($\text{CLcr} < 30$ ml/dk) böbrek fonksiyon bozukluğu ya da diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği veya son-evre böbrek hastalığı (SEBH) olan 23 hastada ve böbrek fonksiyonları normal ($\text{CLcr} > 80$ ml/dk) 8 hastada karşılaştırılmıştır. Böbrek bozukluğu (hafif, orta ve şiddetli), VIRAMUNE® farmakokinetiğinde herhangi bir anlamlı değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Ancak, diyaliz gerektiren son-evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda, ilaç ile bir haftalık bir temas süresinde, nevirapin EAA değerlerinde %43,5 oranında azalma görüldü. Aynı zamanda plazmada, nevirapinin hidroksi metabolitlerinde birikim söz konusuydu. Bu sonuçlar nevirapin tedavisinin, her diyaliz seansından sonra ek bir 200 mg VIRAMUNE® dozuyla desteklenmesinin, diyalizin nevirapin klerensi üzerindeki etkilerini gidermede yararlı olacağını göstermektedir. Bunun dışında $\text{CLcr} \geq 20$ ml/dk olan hastalarda nevirapin dozunun ayarlanmasına ihtiyaç duyulmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğunun bir ölçüsü olarak, hafif (n=17: Ishak Skoru 1-2), orta derecede (n=20; Ishak Skoru 3-4) ya da şiddetli (n=9; Ishak Skoru 5-6; 8 hastada Child-Pugh A, 1 hasta için Child-Pugh skoru geçerli değil) karaciğer fibrozisi olan 46 hastanın karşılaştırıldığı bir kararlı durum çalışması yapıldı.

İncelenen hastalar, farmakokinetik örneklemeden en az 6 hafta öncesinden beri günde iki kez VIRAMUNE® 200 mg içeren bir antiretroviral tedavi almaktaydı ve medyan tedavi süresi 3.4 yıldır. Bu çalışmada, nevirapinin ve beş oksidatif metabolitin çoklu-doza farmakokinetik pozisyonları değışmemiştir.

Ancak, karaciğer fibrozisli bu hastaların yaklaşık %15'inde nevirapin çukur konsantrasyonları 9,000 ng/ml'nin üzerindeydi (olağan ortalama çukur değerinin 2 katı). Karaciğer bozukluğu olan hastalar, ilaç kaynaklı toksisite bulguları yönüyle dikkatle izlenmelidir.

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan HIV-negatif hastalarda (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) 200 mg nevirapin ile yapılan bir tek doz farmakokinetik çalışmasında, assidi olan bir Child-Pugh B hastasında nevirapinin EAA değerinde anlamlı bir artış gözlemlendi; bu durum, karaciğer işlevleri kötüleşen ve assiti olan hastalarda, nevirapinin sistemik dolaşımında birikme riskinin olabileceğini göstermektedir.

Çok-doza uygulamada nevirapin kendi metabolizmasını indüklediği için, bu tek doz çalışması karaciğer bozukluğunun çok-doza farmakokinetik özellikler üzerindeki etkisini yansıtmayabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Nevirapin farmakokinetiğine ilişkin veriler iki majör kaynaktan elde edilmiştir; Güney Afrika'da 3 aylıktan 16 yaşına kadar 123 HIV-1 pozitif, antiretroviral naif hastanın katıldığı 48 haftalık bir pediyatrik çalışma (BI 1100.1368), ve 14 günlükten 19 yaşına kadar 495 hastayı kapsayan beş Pediyatrik AIDS Klinik Araştırmalar Grubu (PACTG) protokolünün konsolide bir analizi.

Yoğun örnekleme grubundaki 33 hastanın (yaş sınırları 0.77 - 13.7) farmakokinetik verileri nevirapin klerensinin, ilerleyen yaş ile birlikte, vücut yüzey alanındaki artış ile uyumlu bir şekilde arttığını göstermiştir. BID 150 mg/m² dozunda nevirapin uygulaması (QD 150 mg/m² dozunda iki haftalık başlangıç döneminden sonra), 4-6 mcg/ml arasında (erişkin verilerinden hedeflendiği şekilde) geometrik ortalama ya da ortalama çukur nevirapin konsantrasyonlarıyla sonuçlandı. Ayrıca, gözlenen çukur nevirapin konsantrasyonları iki yöntem arasında karşılaştırılabilir düzeylerdeydi.

Pediyatrik AIDS Klinik Araştırmalar Grubu (PACTG) protokolleri 245, 356, 366, 377 ve 403'ün konsolide analizi, bu PACTG çalışmalarına kaydedilen 3 aylıktan daha küçük pediyatrik hastaların (n=17) değerlendirilebilmesine imkan sağlamıştır. Gözlenen plazma nevirapin konsantrasyonları, erişkinlerde ve pediyatrik popülasyonun geri kalan bölümünde gözlenen sınırların içerisindeydi, ancak özellikle yaşamın ikinci ayında olmak üzere, hastalar arasında daha büyük bir değışkenlik gösteriyordu.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, klasik güvenlilik, farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları temelinde, insanlar için klinik çalışmalarda gözlenenlerin dışında özel bir tehlike açığa çıkarmamıştır. Karsinogenesis çalışmalarında nevirapin, farelerde ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oluşumunu indüklemiştir. Bu bulgular, çok büyük olasılıkla nevirapininin karaciğer enzimleri için güçlü bir indükleyici olmasına bağlı olup, genotoksik bir etki mekanizması nedeniyle değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Selüloz
Laktoz
Povidon K 25
Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

VIRAMUNE®'ün raf ömrü 48 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altında oda sıcaklığında ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorür (PVC)/alüminyum folyo bastırılmalı blisterler (10 tabletlik blister şeritleri, bir kutuda 6 blister şeridi).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik söz konusu değildir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 Maslak - İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

106 / 58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 11.05.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ