

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIRAMUNE® Tablet 200 mg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 200 mg 11- siklopropil- 5,11- dihidro- 4-metil- 6H- dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-on (= nevirapin anhidrat) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler arasında, tablet başına 318 mg laktoz içermektedir. İlgili uyarılar için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

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

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için tablet.

VIRAMUNE® Tablet 200 mg beyaz, oval, bikonveks tabletler şeklindedir. Bir yüzünde "54 193" kodu, ve "54" ile "193"ün arasında bir çentik bulunmaktadır. Diğer yüzünde ise şirket logosu basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HIV enfeksiyonu tedavisinde: VIRAMUNE, HIV-1 enfeksiyonu tedavisinde diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak kullanılmak üzere endikedir. VIRAMUNE monoterapi olarak uygulandığında, dirençli virüsler hızla ve muntazam biçimde ortaya çıkarlar. Bu nedenle VIRAMUNE, her zaman mutlaka en az iki ek antiretroviral ajan ile kombine halde uygulanmalıdır.

Doğum zamanında antiretroviral tedavi almamakta olan gebe kadınlarda, VIRAMUNE anneden çocuğa HIV-1 geçişinin önlenmesinde endikedir ve anneye doğum esnasında oral yoldan tek doz, bebeğe ise doğumdan sonra oral yoldan tek doz şeklinde, yalnız başına kullanılabilir (Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız). VIRAMUNE monoterapisi nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) direnci gelişimiyle bağıntılıdır. Anneden çocuğa HIV-1 geçişinin önlenmesi amacıyla önceden yalnız başına tek doz nevirapin ile tedavi edilmiş kadın ve bebeklerde, daha sonra kadın ve bebeklerin kendi sağlıklarına yönelik olarak uygulanan kombinasyon tedavisi kapsamındaki VIRAMUNE'ün etkisi azalabilir (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Diğer antiretroviral ilaçların erişilebilir olduğu durumlarda, tek doz VIRAMUNE rejimi, ilave başka etkin antiretroviral ilaçlar ile kombine edilmelidir (uluslararası kabul gören kurallarda önerildiği şekilde).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

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. Birlikte uygulanan ilaçlar için doktorun önerdiği dozlar kullanılmalı ve hasta önerilen şekilde takip edilmelidir.

Anneden Çocuğa HIV Geçişinin Önlenmesi:

Gebe kadınlarda ve bebeklerinde uygulanması önerilen dozlar şöyledir:

Anne için: Doğumun başlamasından sonra mümkün olan en kısa sürede, 200 mg'lık tek doz.

Yenidoğan bebek için (süspansiyon formu): Eğer anneye doğum sırasında nevirapin dozu verildiyse, doğumdan sonraki 72 saat içinde oral yoldan tek doz 2 mg/kg. Eğer anne nevirapin dozunu doğum eyleminden önceki iki saat içinde almış veya anneye hiç nevirapin verilmemiş ise, bebeğe verilecek doz doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır (bazı uzmanlar, yaşı 48-72. saati arasında ikinci bir doz uygulaması gerektiğini düşünmektedir).

Uygulama şekli:

Hastaların reçete edilen günlük VIRAMUNE® dozlarını zamanında almaları gereği vurgulanmalıdır. Hasta eğer bir dozu almayı unutursa veya kaçırırsa, bir sonraki dozu çift doz olarak almamalı, ama bir sonraki dozu mümkün olan en kısa zamanda almalıdır.

VIRAMUNE® tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında uygun aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere klinik kimyasal testler yapılmalıdır (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

200 mg/gün doz uygulanan 14 günlük başlangıç döneminde deri döküntüleri gösteren hastalarda, bu döküntüler geçinceye değin doz artırılmamalıdır (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız). Günde bir kez 200 mg'lık doz uygulama rejimi 28 günden fazla sürdürülmemeli ve bu noktada alternatif bir rejim araştırılmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

CLcr \geq 20 ml/dk olan hastalarda VIRAMUNE® dozunun ayarlanmasına ihtiyaç duyulmaz. Ancak diyalize giren böbrek işlevleri bozuk hastalarda, VIRAMUNE® tedavisinin her diyaliz seansından sonra ek bir 200 mg VIRAMUNE® dozuyla desteklenmesinin, diyalizin VIRAMUNE® klerensi üzerindeki etkilerini gidermede yararlı olduğu bulunmuştur. (Farmakokinetik bölümüne bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede hepatik disfonksiyonu (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalara VIRAMUNE® uygulanırken dikkatli olunmalıdır. VIRAMUNE®, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-

Pugh Sınıf C) olan hastalara uygulanmamalıdır (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile Farmakokinetik bölümlerine bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Nevirapin pediyatrik popülasyonda kullanılmakla birlikte, tablet formu çocuklarda kullanmak için uygun değildir. VIRAMUNE® tablet, 16 yaş altındaki çocuklarda ya da ergenlerde, eğer vücut ağırlığı 50 kg'ın üzerinde, ya da vücut yüzey alanı Mosteller formülüne göre 1.25 m²'nin üzerinde ise kullanılmaktadır. Bu yaş grubunda vücut ağırlığı 50 kg'ın ya da vücut yüzey alanı 1.25 m²'nin altında olan çocuklarda oral süspansiyon formu kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Altmış beş yaş üzerindeki hastalarda spesifik olarak araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

VIRAMUNE®, etkin maddesine ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı klinik olarak anlamlı düzeyde aşırı-duyarlık gösteren hastalarda kontrendikedir.

VIRAMUNE® ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalara uygulanmamalıdır; yine aynı şekilde, VIRAMUNE®, 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 uygulanmamalıdır.

VIRAMUNE®, nevirapine bağlı şiddetli döküntü, yapısal semptomların (ateş, deride kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, fasyal ödem, kas ve eklem ağrıları ya da genel bir kırıklık gibi) eşlik ettiği döküntü, aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da klinik hepatit nedeniyle tedavinin sürekli olarak bırakıldığı hastalarda tekrar kullanılmamalıdır.

VIRAMUNE®, önceki bir nevirapin tedavisi esnasında AST veya ALT değerleri normal üst sınırın (NÜS) 5 katından yüksek olan ve yeniden nevirapin verildiğinde karaciğer fonksiyonları tekrar bozulan hastalarda bir daha kullanılmamalıdır (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

İçeriğindeki yardımcı maddelerden birisiyle uyuşmayabilecek ender kalıtsal tabloların varlığında bu ürünün kullanılması kontrendikedir (lütfen Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Nevirapinin plazma konsantrasyonları ve klinik etkilerinde azalma riski nedeniyle, VIRAMUNE® almakta iken, St. John bitkisel drogu (hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar kullanılmamalıdır (Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümüne de bakınız).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VIRAMUNE® mutlaka en az iki başka antiretroviral ajan ile birlikte kullanılmalıdır.

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

Karaciğer yetmezliğine neden olarak ölüme yol açabilir. CD4+ hücre sayısının 250/mm³'ün üzerinde olması durumunda özellikle kadınlarda risk/yarar oranı artar. Hastaların tedavinin ilk 18 haftası boyunca hepatotoksisite ve deri reaksiyonları yönünden izlenmesi gerekmektedir.

VIRAMUNE® tedavisinin ilk 18 haftası kritik bir dönemdir; bu dönemde hastaların, oluşabilecek şiddetli ve hayati tehlike yaratan deri reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz 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 sık aralıklarla izlemeye devam edilmelidir.

Tedavi başlangıcında yüksek CD4 sayımları ve dişi cinsiyet, hastalardaki hepatik advers olay riskini daha da artırır.

Kontrollü ve kontrollü olmayan çalışmalarda gözlenen ağır ve hayati tehdit edici hepatotoksisite temel alınarak, CD4+ hücre sayımları 250 hücre/mm³'ten yüksek olan erişkin kadınlarda veya CD4+ hücre sayımları 400 hücre/mm³'ten yüksek olan erişkin erkeklerde, yararlar riskler karşısında ağır basmadığı sürece, VIRAMUNE® tedavisi başlatılmamalıdır.

Bazı olgularda, hepatik harabiyet tedavinin durdurulmasına karşın progrese olmuştur. Hepatit, şiddetli deri reaksiyonu ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin bulgu ya da semptomlar gelişen hastalar, VIRAMUNE® almayı durdurmalı ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmalıdır.

Şiddetli hepatik, deri ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sonra VIRAMUNE® yeniden başlatılmamalıdır.

Özellikle 14 günlük başlangıç döneminde olmak üzere, reçete edilen doza kesinlikle uyulmalıdır (Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız).

Deri reaksiyonları

VIRAMUNE® ile tedavi edilmekte olan bazı 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 (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve döküntü, yapısal bulgular (ateş, deride kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, fasyal ödem, kas ve eklem ağrıları ya da genel bir kırıklık gibi) ve viseral tutulum ile karakterize hipersensitivite sendromu 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 ile birlikte döküntü meydana gelen hastalarda VIRAMUNE® uygulamasına tamamen son verilmelidir. Yapısal semptomlarla birlikte olan döküntü ile karakterize hipersensitivite reaksiyonları, bunların yanında hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu gibi viseral tutulumu olan, ya da viseral tutulumla ilişkin başka bulgular gösteren hastalarda VIRAMUNE® uygulamasına tamamen son verilmelidir. (İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).

Hastalara VIRAMUNE®'ün gösterdiği önemli bir toksisitenin deri döküntüsü olduğu söylenmelidir. Başlangıç dönemi uygulamasına uyulmalıdır; çünkü bu uygulamanın döküntü

sıklığını azalttığı bulunmuştur (Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız). VIRAMUNE®'e bağlı deri döküntüsü çoğunlukla tedaviye başladıktan sonraki ilk altı hafta içerisinde ortaya çıktığından, hastalar bu dönemde döküntü belirmesi yönüyle dikkatlice izlenmelidir. Hastalar, tedavinin başlangıç 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 sürdürülmemeli ve bu noktada alternatif bir rejim araştırılmalıdır.

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), VIRAMUNE®'e bağlı döküntü insidansını azaltmadığı gösterilmiştir; bu uygulama ayrıca, VIRAMUNE® tedavisinin ilk 6 haftasında döküntüde artışla bağıntılı olabilir.

Ciddi deri reaksiyonları gelişmesindeki risk faktörleri arasında, başlangıç dönemi süresince günde 200 mg'lık başlangıç dozuna uyulmaması yer almaktadır. İlk semptomların belirmesiyle doktora başvuru arasında gecikme olması, deri reaksiyonlarının daha ağır sonuçlanması riskini artırabilir. VIRAMUNE® içeren ya da VIRAMUNE® içermeyen bir tedavi rejimi almakta olan kadınlarda döküntü gelişme riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

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 semptomlar gösteren hastalar ilacı bırakmalı ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmalarıdır. Bu hastalarda VIRAMUNE® yeniden başlatılmamalıdır.

VIRAMUNE® 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 VIRAMUNE® tamamen bırakılmalıdır.

Ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi 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.

Hepatik reaksiyonlar

VIRAMUNE® ile tedavi edilen hastalarda fatal fulminant 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. Hastalara hepatik reaksiyonların VIRAMUNE®'e bağlı majör bir toksisite olduğu bilgisi verilmelidir.

Hepatite ilişkin bulgu ya da semptomları olan hastalara VIRAMUNE®'ü bırakmaları ve değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmaları öğütlenmelidir; bu değerlendirmelerde karaciğer fonksiyon testleri de yer almalıdır.

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

Onaylanmamış bir endikasyon olan temas sonrası profilaksi (TSP) ortamında multipl VIRAMUNE® dozları verilen, HIV enfeksiyonu bulunmayan kişilerde, transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliği dahil, ağır hepatotoksisite bildirilmiştir. VIRAMUNE® kullanımı spesifik bir TSP çalışması kapsamında, özellikle de tedavi süresi yönüyle değerlendirilmemiştir, ve bu nedenle böyle bir uygulamadan kaçınılması kuvvetle önerilmektedir.

VIRAMUNE® içeren rejimler de dahil olmak üzere genel olarak antiretroviral tedavi esnasında, antiretroviral tedavi başlangıcında normal üst sınırın 2.5 katından daha fazla yükselmiş AST ya da ALT düzeyleri ve/veya hepatit B ve/veya C ile eş-zamanlı enfeksiyon, hepatik advers olay riskinde artış ile bağlantılıdır. Bu hepatik advers olaylar, şiddetli ve fatal potansiyelde olabilir.

Kadınlarda ve yüksek CD4 sayımları olan hastalarda hepatik advers olay riski daha yüksektir. Sıklıkla döküntünün eşlik ettiği semptomatik hepatik olaylar yönüyle kadınlar erkeklerin üç katı risk altındadırlar (%5.8'e karşı %2.2), ve VIRAMUNE® tedavisinin başlangıcında yüksek CD4 sayımları olan hastalarda, VIRAMUNE® ile semptomatik hepatik olay riski daha yüksektir. 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 olay riski taşımaktaydı (%11.0'a karşı %0.9). CD4 sayımları > 400 hücre/mm³ olan erkeklerde riskin arttığı gözleniyordu (CD4 sayımları < 400 hücre/mm³ olan erkeklerdeki %1,2'ye kıyasla %6.3).

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

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

Karaciğer fonksiyon testlerinin, özellikle tedavinin ilk 18 haftası süresince, hastanın klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde sık aralıklar ile takip edilmesi, kuvvetle önerilmektedir. Klinik ve laboratuvar izlemeleri, VIRAMUNE® tedavisi boyunca sürdürülmelidir. 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 oluştuğunda hekime başvurmaları gerektiği öğretilmelidir. 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 katından daha yüksek çıktığında, karaciğer testleri olağan klinik muayenelerde daha sıklıkla takip edilmelidir. VIRAMUNE®, 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 uygulanmamalıdır.

Eğer tedavi sırasında AST ya da ALT düzeyleri normal üst sınırın 5 katından yükseğe çıkarsa, VIRAMUNE® derhal durdurulmalıdır. Eğer AST ve ALT başlangıç düzeylerine düşerse ve hastada klinik hepatit bulgu ve semptomları ya da diğer semptomlar, veya organ disfonksiyonunu düşündüren başka bulgular bulunmuyorsa, bu durumda olgu bazında hareket edilerek klinik ihtiyaçların değerlendirilmesiyle VIRAMUNE®'ü yeniden başlatmak mümkün olabilir.

Viramune® Tablet 200 mg yeniden başlatıldığında klinik ve laboratuvar yönleriyle daha bir tetikte olunmalı ve 14 gün süresince 200 mg/gün başlangıç doz rejimi, bunun ardından 400 mg/gün uygulanmalıdır. Eğer karaciğer işlevlerindeki anormallik tekrarlar ise, nevirapin tamamen sonlandırılmalıdır.

Eğer anoreksi, bulantı, kusma, sarılık ve laboratuvar bulguları (GGT dışında orta ya da şiddetli karaciğer fonksiyon testi anormallikleri) ile karakterize klinik hepatit ortaya çıkarsa, nevirapin tamamen durdurulmalıdır. 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 etkinliği belirlenmemiştir.

Farmakokinetik sonuçlar, orta seviyede (ılımlı) karaciğer disfonksiyonunda (Child-Pugh B) Viramune uygulaması için uyarı koyulmasını önermektedir. Kronik hepatit B ya da C hastaları için antiretroviral kombinasyon tedavisi, ciddi ve potansiyel ölümcül hepatik advers etkilerin risklerini arttırmaktadır.

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

VIRAMUNE® diğer antiretroviral ajanlar ile kombine halde kullanıldığında şu olaylar da bildirilmiştir; pankreatit, periferik nöropati ve trombositopeni. Bu olaylar yaygın olarak diğer antiretroviral ajanlara bağlıdır ve VIRAMUNE® diğer ajanlar ile birlikte kombine halde kullanıldığında ortaya çıkmaları beklenebilir; ancak bu olayların nevirapin tedavisine bağlı olmaları pek mümkün değildir.

VIRAMUNE® ya da her hangi başka bir antiretroviral terapi gören hastalarda fırsatçı infeksiyonlar veya HIV infeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir ve bu nedenle hastaların HIV ile ilgili hastalıkları konusunda deneyimli hekimlerin yakın kontrolünde olmaları gerekir. VIRAMUNE® ile kombinasyon tedavisinin, diğer kişilere horizontal (cinsel ilişki ya da kontamine kan aracılığıyla) HIV-1 geçiş riskini azalttığı gösterilmemiştir.

Başka antiretroviral ajanlar almamakta olan kadınlarda, VIRAMUNE®'ün anneden çocuğa HIV-1 geçişini önlemedeki yararlığı ortaya konulmuş olmakla birlikte; uygun olan durumlarda, bebeğe HIV-1 geçişinin en aza indirilmesi için, annenin doğumdan önce bir antiretroviral ajanlar kombinasyonu ile uzun süreli tedavisi önerilir.

Anneden çocuğa HIV-1 geçişinin önlenmesi amacıyla önceden tek doz nevirapin ile tedavi edilmiş kadın ve bebeklerde, daha sonra kadın ve bebeklerin kendi sağlıklarına yönelik olarak uygulanan kombinasyon tedavisi kapsamındaki VIRAMUNE®'ün etkisi azalabilir.

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 (Etkileşimler'e de bakınız). Bu nedenle, ayrıca

bariyer kontrasepsiyon önerilmelidir. VIRAMUNE® kullanırken postmenopozal hormon tedavisi uygulandığında, VIRAMUNE®'ün 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, iç organlarda lokal ya da generalize yağ birikimi veya yağ dokusunun başka dokuların yerini alması ile karakterize bir tablodur; genellikle çok sayıda lipom şeklinde görülmektedir. Viseral lipomatozis ile PI'lar (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.

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, kombine antiretroviral tedavi başlatıldıktan sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içerisinde gözlenmiştir. Bu durumun örnekleri arasında sitomegalovirüs retinitis, generalize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve Pneumocystis carinii pnömonisi yer almaktadır. Gözlenen enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gereken durumlarda tedavi başlatılmalıdır.

Diğer ilaçlarla birlikte kullanıma yönelik uyarılar (ayrıntılı açıklamalar için Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümüne bakınız)

VIRAMUNE® başka ilaçların plazma temas düzeylerini değiştirebilir ve başka ilaçlar, VIRAMUNE®'ün plazma temas düzeylerini değiştirebilirler.

Efavirenz, rifampisin ve ketokonazolün VIRAMUNE® ile kombine edilmesi önerilmemektedir. Ayrıca, fosamprenavir, sakonavir ve atazanavirin de, birlikte düşük doz ritonavir verilmeksizin, VIRAMUNE® ile kombine edilmesi önerilmemektedir.

Osteonekroz

Etiyolojisinin multifaktöryel olduğu kabul edilmekle birlikte (kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, yoğun immünosupresyon, 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 eklemelerde sızı veya ağrı, eklem katılığı ya da hareket zorluğu olması durumunda doktorlarına başvurmaları öğütlenmelidir.

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.

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nevirapinin karaciğer sitokrom P450 metabolik enzimlerini (CYP3A, CYP2B) indüklediği ve, birlikte alınan ve CYP3A ya da CYP2B tarafından yoğun şekilde metabolize edilen diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarında düşmelere yol açabileceği gösterilmiştir (Farmakokinetik bölümüne bakınız). Dolayısıyla eğer bir hasta, CYP3A ya da CYP2B tarafından metabolize edilen bir ilaç kullanırken belirli bir doz rejiminde stabilize olmuş ve nevirapin ile tedaviye başlanmış ise, doz ayarlamaları gerekebilir. Maksimal indüksiyon, çok dozlu tedavi başlatıldıktan 2-4 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır.

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

Etkileşim verileri mevcut ise, aşağıdaki tabloda bu verilerin geometrik ortalama değerleri, %90 güvenlik aralığıyla (%90 GA) birlikte sunulmaktadır. ND = Belirlenmemiş, ↑ = Artma, ↓ = Azalma, ↔ = Etkisiz

Terapötik alanlara göre ilaçlar	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
ANTI-İNFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
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 30/40 mg BID	Stavudin EAA ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{maks} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapin: Kronolojik kontrollere kıyasla, düzeylerin değişmediği görülmüştür.	Stavudin ve VIRAMUNE [®] , doz 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 ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{maks} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapin: Zidovudinin nevirapin	Zidovudin ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

	farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.	
NNRTI'lar		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz EAA ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C _{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C _{maks} ↓ 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, etkinlikte yarar sağlamamaktadır.
Proteaz İnhibitörleri		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> 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) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> 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) (nevirapinsiz 300/100 mg'a kıyasla) 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)	Atazanavir/ritonavir ve VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	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) 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)	Darunavir ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Fosamprenavir 1400 mg BID	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) 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)	Eğer birlikte ritonavir verilmiyor ise, fosamprenavir ile VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	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) 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)	Fosamprenavir/ritonavir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Lopinavir/ritonavir (kapsül) 400/100 mg BID	<u>Hastalar:</u> 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	<u>Pediyatrik hastalar:</u> 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 kuşkulanan hastalarda lopinavir/ritonavir dozunun günde iki kez 300/75 mg/m ² 'ye yükseltilmesi düşünülmelidir.
Nelfinavir 750 mg TID	Nelfinavir EAA ↓ 1.06 (0.78-1.14) C _{min} ↓ 0.68 (0.50-1.5) C _{maks} ↓ 1.06 (0.92-1.22) Nelfinavir M8 metaboliti: EAA ↓ 0.38 (0.30-0.47) C _{min} ↓ 0.34 (0.26-0.45) C _{maks} ↓ 0.41 (0.32-0.52) Nevirapin: Kronolojik kontrollere kıyasla, düzeylerin değişmediği görülmekteydi.	Nelfinavir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
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	Ritonavir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

	uygulamasý, nevirapin plazma düzeylerinde klinik olarak anlamlý bir deęiřiklięe yol açmaz.	
Sakinavir/ritonavir	Ritonavir ile birlikte uygulanan sakinavir yumuřak jel kapsül üzerindeki mevcut kısıtlý veriler, ritonavir ve nevirapin ile birlikte uygulanan sakinavir arasında klinik olarak anlamlý etkileřim izlenimi vermemektedir.	Sakinavir/ritonavir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Spesifik ilaç etkileřim çalıřması yürütölmemiřtir. HIV-infekte hastalar üzerinde yürütölen bir faz IIa çalıřmasındaki kısıtlý veriler, TPV C _{min} deęerinde, klinikte anlamlý olmayan %20'lik bir azalma göstermiřtir.	Tipranavir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Giriş İnhibitörleri		
Enfüvirdid	Metabolik yollarý nedeniyle, enfüvirdid ve nevirapin arasında klinik olarak anlamlý farmakokinetik etkileřim beklenmemektedir.	Enfüvirdid ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Maravirok 300 mg QD	Maravirok EAA ↔ 1.01 (0.6-1.55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{maks} ↔ 1.54 (0.94-2.52) kronolojik kontrollere kıyasla Nevirapin konsantrasyonları ölçölmedi; herhangi bir etki beklenmemektedir.	Maravirok ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
İntegraz İnhibitörleri		
Raltegravir 400 mg BID	Klinik veri bulunmamaktadır. Raltegravirin metabolik yolu nedeniyle, herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Raltegravir ve VIRAMUNE [®] , doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
Antibiyotikler		
Klaritromisin 500 mg BID	Klaritromisin EAA ↓ 0.69 (0.62-0.76) Klaritromisin C _{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Klaritromisin C _{maks} ↓ 0.77 (0.69-0.86) Metabolit 14-OH klaritromisin EAA ↑ 1.42 (1.16-1.73) Metabolit 14-OH klaritromisin C _{min} ↔ 0 (0.68-1.49)	Klaritromisin sistemik temasý anlamlý derecede azalmıř, 14-OH metabolitinin sistemik temasý artmıřtı. Klaritromisin aktif metabolitinin <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> 'e karřı aktivitesi düşük olduęu için, bu patojene karřı bütönsel aktivite

	<p>Metabolit 14-OH klaritromisin C_{maks} ↑ 1.47 (1.21-1.80)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1.26 Nevirapin C_{min} ↑ 1.28 Nevirapin C_{maks} ↑ 1.24</p> <p>kronolojik kontrollere kıyasla.</p>	<p>azalabilir. Klaritromisine alternatif tedavi ajanları, örn. azitromisin düşünülmelidir. Karaciğer anormalliklerinin yakından izlenmesi önerilir.</p>
<p>Rifabutin 150 ya da 300 mg QD</p>	<p>Rifabutin EAA ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{maks} ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin EAA ↑ 1.24 (0.84-1.84)) Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Metabolit 25-O-dezasetilrifabutin C_{maks} ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Nevirapinin görünür klerensinde, tarihsel verilere kıyasla, klinikte anlamlı olmayan bir artış (%9) bildirilmiştir.</p>	<p>Rifabutin ve VIRAMUNE®'ün ortalama FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Rifabutin ve VIRAMUNE®, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir. Ancak, hastalar-arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle, bazı hastalarda sistemik rifabutin temasında yüksek derecelerde artışlar ortaya çıkabilir ve bu hastalar daha yüksek bir rifabutin toksisite riski taşıyabilirler. Bu nedenle, eş-zamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır.</p>
<p>Rifampisin 600 mg QD</p>	<p>Rifampisin EAA ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampisin C_{min} ND Rifampisin C_{maks} ↔ 1.06 (0.91-1.22)</p> <p>Nevirapin EAA ↓ 0.42 Nevirapin C_{min} ↓ 0.32 Nevirapin C_{maks} ↓ 0.50</p> <p>Tarihsel verilere kıyasla.</p>	<p>Rifampisin ve VIRAMUNE®'ün birlikte kullanılması önerilmemektedir (Bölüm 4.4'e bakınız). VIRAMUNE® içeren bir rejim kullanmakta olan ve aynı zamanda tüberküloz ile ko-infekte hastaları tedavi etmek durumunda olan doktorlar, bunun yerine rifabutin kullanmayı düşünebilirler.</p>
Antifungaller		
<p>Flukonazol 200 mg QD</p>	<p>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)</p> <p>Sistemik nevirapin teması: ↑ %100, nevirapinin tek başına uygulandığı tarihsel verilere kıyasla.</p>	<p>Sistemik VIRAMUNE® temasında artma riski nedeniyle, bu ilaçlar birlikte verildiklerinde ihtiyatlı olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.</p>
<p>İtrakonazol 200 mg QD</p>	<p>İtrakonazol EAA ↓ 0.39 İtrakonazol C_{min} ↓ 0.13</p>	<p>Bu iki ajan eş-zamanlı olarak uygulandığında, itrakonazol</p>

	İtrakonazol C_{maks} ↓ 0.62 Nevirapin: Nevirapin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.	dozunun artırılması gündeme getirilmelidir.
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, kronolojik kontrollere kıyasla.	Ketokonazol ve VIRAMUNE®'ün birlikte uygulanması önerilmemektedir.
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 sık aralarla 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 kullanılmalıdır. (Bölüm 4.4'e bakınız). VIRAMUNE® ile kombinasyon halinde DMPA dışındaki hormonal kontraseptifler için (oral ya da başka uygulama formları şeklinde), güvenlik ve etkinlik 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)	

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.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
St. John bitkisel drogu	Bitkisel preparat St. John bitkisel drogu (<i>Hypericum perforatum</i>) ile eş-zamanlı kullanımda serum nevirapin düzeyleri azalabilir. Bunun nedeni, ilaç metabolizma enzimleri ve/veya transport proteinlerinin St. John bitkisel drogu tarafından indüksiyonudur.	St. John bitkisel drogu içeren bitkisel preparatlar ve VIRAMUNE® birlikte uygulanmamalıdır (Bölüm 4.3'e bakınız). Eğer hasta halen St. John bitkisel drogu alıyor ise, nevirapin düzeylerini ve mümkünse viral düzeyleri kontrol ediniz ve St. John bitkisel droguna son veriniz. St. John bitkisel drogu sonlandırıldığında, nevirapin düzeyleri yükselebilir. VIRAMUNE® dozunda ayarlama yapılması gerekebilir. Bu indükleyici etki, St. John bitkisel droguyla tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 hafta daha kalıcı olabilir.

Diğer Bilgiler

İnsan karaciğeri mikrozomları kullanılarak yürütülen *in vitro* çalışmalarda, nevirapin hidroksilat metabolitleri oluşumunun, dapson, rifabutin, rifampin ve trimetoprim/ sülfametoksazol varlığından etkilenmediği gösterilmiştir. Ketokonazol ve eritromisin, nevirapin hidroksilat metabolitlerinin oluşumunu anlamlı düzeyde inhibe etmiştir. Klinik çalışma yapılmamıştır.

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 oldukça önemli miktardaki veriler (Antiretroviral Gebelik Kayıtlarına göre 31 Temmuz 2007 tarihi itibarıyla, 584 birinci trimester ve 1044

ikinci/üçüncü trimesterde ilaç teması), herhangi bir malformatif ya da fetoneonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Gebelikte VIRAMUNE® kullanımı, eğer gerekli görülüyorsa, gündeme getirilebilir.

Gebe sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen reproduktif çalışmalarda, gözlenebilir herhangi bir teratojenisite saptanmamıştır. Sıçanlarda, insanlarda önerilen klinik dozlar ile elde edilen EAA düzeyinden yaklaşık %50 daha yüksek düzey oluşturan dozlarda, fetal vücut ağırlığında anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Sıçanlar ve tavşanlarda maksimum maternal ve gelişimsel yan etkisiz dozlar, EAA değerleri temelinde, insanlarda önerilen günlük dozlarda görülenin, sırasıyla yaklaşık %50 fazlasına eşit ya da daha yüksek sistemik konsantrasyonlar oluşturmaktadır.

Gebe kadınlar üzerinde HIV-1 enfeksiyonu tedavisi için bu ilaçla gerçekleştirilen yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur.

Ocak 1989'dan bu yana gebelik sonuçlarının izlenmekte olduğu ABD Antiretroviral Gebelik Kayıtları, VIRAMUNE®'e bağlı görünür doğum kusurlarına yönelik bir işaret göstermemektedir. Günümüze kadar ilaç almış ve izlenmiş Gebelik Kayıtları popülasyonu göreceli olarak ender defektlere yönelik bir risk artışını saptamaya yeterli olmamakla birlikte, VIRAMUNE® için, genel doğum defekti riskinde en az 2 katlık bir artışı saptamak için yeterli sayıda ilk trimester teması izlenmiş durumdadır. Bu bulgular, hastalara danışmanlık verirken güvence oluşturmaktadır.

Anneden çocuğa HIV-1 geçişinin engellenmesinde VIRAMUNE®'ün, annelere doğum esnasında 200 mg tek oral doz olarak ve bunun ardından doğumdan sonraki 72 saat içinde bebeğe 2 mg/kg'lık tek doz şeklinde uygulanmasını kapsayan bir rejim içinde etkili ve güvenilir olduğu ortaya konulmuştur (Farmakolojik özellikler'e de bakınız).

Doğum eylemi: Doğum yapmakta olan HIV-1 enfeksiyonlu kadınlarda, oral 200 mg tek doz sonrasında nevirapin yarı ömrü uzamıştır (60-70 saat) ve oral klerens büyük ölçüde değişkendir (2.1 ± 1.5 L/saat); bu durum, doğum olayının yol açtığı fizyolojik stres ile uyumludur (PACTG 250 [n=17] ve HIVNET 006 [n=21] çalışmaları). Nevirapin hızla plasentaya geçer; öyle ki, anneye uygulanan 200 mg'lık bir doz, göbek kordonunda 100 ng/mL'nin üzerinde konsantrasyonlar ve 0.84 ± 0.19 (n=36; sınırlar 0.37-1.22) düzeyinde bir kordon kanı/maternal kan konsantrasyon oranı ile sonuçlanmıştır.

Laktasyon dönemi: HIV enfeksiyonlu annelerin, postnatal HIV geçiş riskinden kaçınmak için, bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir. İki farmakokinetik çalışmadan (ACTG 250 ve HIVNET 006) alınan sonuçlar, nevirapinin plasentaya kolayca geçtiğini ve anne sütünde bulunduğunu göstermektedir. ACTG 250 çalışmasında, HIV-1 enfeksiyonlu 10 gebe kadının 3'ünden, doğumdan ortalama 5.8 saat öncesinde uygulanan 100 ya da 200 mg tek oral doz sonrasında alınan anne sütü örneklerinde, anne sütündeki nevirapin konsantrasyonunun maternal serum konsantrasyonuna ortalama oranı %76 (%54-104) bulunmuştur.

HIVNET 006 çalışmasının (n=20) sonuçları, 200 mg tek oral nevirapin dozundan sonra, %60.5 (%25-122) düzeyinde bir ortalama anne sütü/anne plazma konsantrasyonu oranını göstermektedir.

HIV enfeksiyonlu annelerin, postnatal HIV geçiş riskinden kaçınmak için, bebeklerini emzirmemeleri önerisiyle uyumlu olarak; VIRAMUNE® verilen anneler, bebeklerini emzirmeyi bırakmalıdırlar.

Üreme yeteneği/Fertilite: Reproduktif toksikoloji çalışmalarında, EAA temelinde klinikte önerilen VIRAMUNE® dozuna yaklaşık olarak eşdeğer serum konsantrasyonu sağlayan dozlarda, dişi sıçanlarda fertilite bozukluğu belirtileri gözlenmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Karaciğer yetmezliğine neden olarak ölüme yol açabilir. CD4+ hücre sayısının 250/mm³'ün üzerinde olması durumunda özellikle kadınlarda risk/yarar oranı artar. Hastaların tedavinin ilk 18 haftası boyunca hepatotoksisite ve deri reaksiyonları yönünden izlenmesi gerekmektedir.

Döküntü ve anormal karaciğer fonksiyon testlerinin (KFT) dışında, VIRAMUNE® tedavisine bağlı olarak tüm klinik araştırmalarda en sık bildirilen advers olaylar bulantı, bitkinlik, ateş, baş ağrısı, kusma, diyare, karın ağrısı ve miyaljidir. Çok ender durumlarda, VIRAMUNE® tedavisi anemi ve nötropeni ile ilişkili olabilir. VIRAMUNE® içeren rejimleri almakta olan hastalarda, ender olarak, tek başına olgular şeklinde artralji bildirilmiştir.

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

Deri ve derialtı dokuları

VIRAMUNE®'ün en yaygın klinik toksisitesi döküntüdür. Şiddetli ya da hayatı tehdit edici deri reaksiyonları yaklaşık %2 gibi bir sıklıkta oluşmaktadır (bkz. tablo 1). Bu reaksiyonlar Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve ender olarak toksik epidermal nekroliz (TEN) şeklindedir ve neredeyse tamamen tedavinin ilk altı haftasında ortaya çıkarlar. Klinik araştırmalarda nevirapin tedavisindeki 2861 hasta temelinde, bütünsel SJS insidansı %0.3 bulunmuştur (9/2861).

Döküntüler ya tek başına ya da ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla birlikte döküntü ile karakterize aşırı duyarlılık sendromu yanında hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu şeklindeki viseral tutulum çerçevesinde oluşmaktadır. Fatal sonuçlanan SJS, TEN ve aşırı duyarlılık sendromu bildirilmiştir.

Tablo 1: Erişkinlerdeki Plasebo Kontrollü Araştırmalarda^{1,2} 52 haftalık tedavi süresince³ Döküntü Riski (%) – Nedensellikten Bağımsız Olarak

	VIRAMUNE®	Plasebo
	n=1374 %	n=1331 %
Tüm derecelerden döküntü olayları ⁴	24.0	14.9
Derece 3 ya da 4 ⁴	1.7	0.2

1 1090 Araştırması: Temel tedavi NRTI ve PI kombinasyonlarını, ve bütün hastalarda 3TC'yi kapsıyordu.

2 1037, 1038 ve 1046 Araştırmaları: Temel tedavi ZDV ve ZDV+ddl'ni kapsıyordu; bazı hastalarda Viramune® monoterapisi uygulanmaktaydı.

3 Kaplan-Meier olasılık hesaplamalarına dayalı %

Döküntüler genellikle kaşıntılı ya da kaşıntısız olabilen, gövde, yüz ve ekstremitelerde yerleşik, hafif ile orta dereceli, makülopapular eritematöz kütanöz erüpsiyonlar şeklindedir. Allerjik reaksiyonlar (anafilaksi, anjiyoödem ve ürtiker) bildirilmiştir. Herhangi bir şiddet derecesindeki döküntülerin büyük çoğunluğu tedavinin ilk 6 haftasında ortaya çıkmaktadır.

Hepato-biliyer

En sık gözlenen laboratuvar test anormallikleri ALT, AST, GGT, total bilirubin 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, şiddetli ve hayati tehlike yaratan hepatoksisite ve fatal fulminant hepatit bildirilmiştir. Klinik araştırmalarda, 1. yılda VIRAMUNE® ile klinik hepatik olay riski, plasebodakinin yaklaşık iki katıydı.

Gerek VIRAMUNE® gerekse kontrol gruplarında, yükselmiş AST ya da ALT düzeyleri ve/veya hepatit B ve/veya C seropozitivitesi, daha büyük bir hepatik olay riski ile bağlantılıydı. VIRAMUNE® tedavisinin 1. yılında hepatik olay riski, hepatit B ve/veya C negatif olan hastalarda %2'nin altındaydı.

Tedavinin ilk 18 haftası, yakından takip gerektiren kritik bir dönemdir. Hepatik olay riski tedavinin ilk 6 haftasında en yüksektir. Ancak risk bu dönemden sonra da devam eder ve takip, tedavi boyunca sık aralıklarla sürdürülmelidir (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Klinik hepatit izole bir olay şeklinde olabilir ya da döküntü ve/veya ek yapısal semptomlarla birlikte olabilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi konusunda, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Vertikal Geçişin Önlenmesi

HIV enfeksiyonlu gebe kadınlara doğum başlangıcında 200 mg'lık tek doz (bir çalışmada 2 doz) şeklinde uygulama ve bebeklerde yaşamın ilk 72 saati içerisinde 2 mg/kg'lık tek doz (bir çalışmada 6 mg) suspansiyon uygulamasında VIRAMUNE®'ün güvenliliği, randomize kontrollü araştırmalarda 950'den fazla anne-bebek çiftinde değerlendirilmiştir. Bebeklerde izleme dönemi, verilen tek doz sonrasında 6 hafta ile 18 ay aralığındaydı. Bu çalışmalarda advers olaylar, düşük oranlarda ve VIRAMUNE® ile kontrol gruplarında benzer düzeylerde gözlenmiştir. Hiçbir anne ya da bebekte, VIRAMUNE®'e bağlı olduğu düşünülen şiddetli döküntü ya da hepatik olay görülmemiştir.

Özet olarak VIRAMUNE® tedavisinde beklenebilecek yan etkilerin listesi aşağıda sistem-organ sınıfı ve MedDRA terimleriyle verilmektedir:

MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri şu şekildedir: 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 ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Granülositopeni

Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Allerjik reaksiyonlar
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık sendromu (eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü), anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Hepatit (%1.4)
Yaygın olmayan: Sarılık
Seyrek: Fulminan hepatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü (%13.6)
Yaygın olmayan: Stevens-Johnson sendromu, ürtiker, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu

Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin tablolar

Yaygın: Bitkinlik, ateş

Laboratuvar testlerindeki bozukluklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Kombine antiretroviral tedavi, HIV enfeksiyonlu hastalarda vücuttaki yağların yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Vücuttaki yağların 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).

VIRAMUNE® diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, aynı zamanda pankreatit, periferik nöropati ve trombositopeni olayları da bildirilmiştir. Bu olaylar sıklıkla diğer antiretroviral ajanlarla bağıntılıdır ve VIRAMUNE® diğer ajanlar ile kombine halde kullanıldığında ortaya çıkmaları beklenebilir; ancak bu olayların VIRAMUNE® tedavisine bağı 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 (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).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiviral ajan /
Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörü (NNRTI)
ATC kodu: J05A G01

Nevirapin, HIV-1'in nükleozid olmayan bir ters transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI). Nevirapin, doğrudan ters transkriptaza bağlanır ve enzimin katalitik yerinde bozulmaya neden olarak, RNA-bağımlı ve DNA-bağımlı DNA polimeraz etkinliğini bloke eder. Nevirapinin aktivitesi, DNA kalıbı (şablon) ya da nükleozid trifosfatlarla yarışmacı değildir. HIV-2 ters transkriptaz veya ökaryotik DNA polimerazlar (insan DNA polimerazları α , β , γ veya δ gibi) nevirapin tarafından inhibe edilmez.

Klinik araştırmalarda, VIRAMUNE®, HDL kolesterol artışı ve total kolesterol HDL kolesterol oranında genel bir iyileşme ile bağıntılı bulunmuştur. Genel popülasyon için bu durumun, daha düşük bir kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu kabul edilecektir. 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.

In vitro HIV duyarlılığı:

Nevirapinin *in vitro* antiviral aktivitesi, periferik kan mononükleer hücreleri, monosit kökenli makrofajlar, ve lenfoblastoid hücre dizilerini de içeren çok çeşitli hücre dizilerinde ölçülmüştür. İnsan kordon kanı lenfositleri ve insan embriyosu böbrek 293 hücreleri kullanılarak yapılan yakın dönemli çalışmalarda laboratuvar ve klinik HIV-1 izolatlarına karşı EC50 değerleri (%50 inhibitör konsantrasyonu), 14-302 nM arasında değişmektedir.

Nevirapin *in vitro* ortamda A, B, C, D, F, G, ve H sınıflarından grup M HIV-1 izolatlarına ve dolaşımdaki rekombinant formlar (CRF) olan CRF01_AE, CRF02_AG ve CRF12_BF'ye karşı antiviral aktivite göstermiştir (medyan EC50 değeri 63 nM). Nevirapin grup O HIV-1 ve HIV-2 izolatlarına karşı *in vitro* antiviral aktivite göstermemiştir.

Nevirapin *in vitro* ortamda efavirenz ile kombinasyon halinde kuvvetli bir antagonistik anti-HIV-1 aktivite göstermiştir. Proteaz inhibitörü ritonavir ve füzyon inhibitörü enfuvirtid ile kombinasyonunda antagonizmaya additif etki eder. Nevirapin proteaz inhibitörleri amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakonavir 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 antagone edilmiştir.

Direnç:

In vitro ortamda 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. Nevirapine karşı *in vitro* direnç ortaya çıkış zamanı, seleksiyona nevirapin başka bazı NNRTI ilaçlar ile kombine olarak dahil edildiğinde değişiklik göstermemiştir.

Faz I/II araştırmalarında, 1 ile \geq 12 hafta süreyle VIRAMUNE® (n=24) ya da VIRAMUNE®+ZDV (n=14) ile tedavi edilen hastalardan alınan HIV1 izolatlarındaki fenotipik ve genotipik değişiklikler izlenmiştir. Bir haftalık VIRAMUNE® monoterapisi sonrasında, 3/3 hastadan alınan izolatlar, nevirapine karşı *in vitro* duyarlılık azalması göstermekteydi; bazı hastalarda tedavinin başlatılmasından sonra iki hafta gibi erken bir dönemde 103, 106, 108, 181, 188 ve 190. amino asit pozisyonlarında bir ya da daha fazla RT mutasyonları saptandı.

VIRAMUNE® monoterapisinin sekizinci haftasında, incelenen hastaların %100'ünde (n=24), nevirapine karşı *in vitro* duyarlılığı başlangıç dönemine kıyasla >100 kat azalmış HIV izolatları vardı, ve bir ya da daha fazla sayıda, nevirapine bağlı RT direnci mutasyonları bulunmaktaydı; 24 hastadan 19'unda (%80) alınan dozdan bağımsız olarak, pozisyon 181'de mutasyon gösteren izolatlar söz konusuydu.

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 rebound gösteren antiretroviral naif hastalardan (n=71) alınan izolatların genotipik analizinde (çalışma 2NN), 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.

Anneden çocuğa geçişin önlenmesinde direnç:

HIVNET 012 çalışmasında incelenen 111 kadının 21'inde (%19), tek doz uygulamasından 6-8 hafta sonra nevirapin direnci mutasyonları saptandı. K103N, bu kadınlarda en sık gözlenen (%57) nevirapin mutasyonuydu ve bunu K103 N ile Y181C'nin bir karışımı izlemekteydi (%19).

Altıncı ile 8. haftalarda saptanabilir mutasyonları olan kadınların (n=11) hiçbirinde, doğumdan 12-24 ay sonra tekrar incelendiklerinde nevirapin direnci mutasyonları bulunmamaktaydı. HIVNET 012 çalışmasında incelenen 24 infekte bebeğin 11'inde (%46), saptanan en yaygın mutasyon Y181C olmak üzere, nevirapine karşı direnç bulundu. Altı ile sekiz haftalık iken saptanabilir mutasyonlara sahip bebeklerin (n=7) hiçbirinde, yaşamın 12. ayında yeniden test edildiklerinde, nevirapin direnci saptanabilir durumda değildi.

Anneden çocuğa geçişin önlenmesi için daha önce tek doz nevirapin almış kadınların, kendi sağlıkları için başka antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon halinde VIRAMUNE ile tedavi edildiği bir çalışmada, 123 hastanın 29'unda (ya da %24) virolojik başarısızlık ortaya çıkmış, ve başlangıçta VIRAMUNE'e dirençli oldukları belirlenen HIV-1'li 13 kadından beşinde (%38) virolojik başarısızlık gelişmiştir.

HIV-1 infekte annelerin bebeklerine plasebo ya da tek doz nevirapin uygulanan bir çalışmada, 15'i plasebo ve 15'i nevirapin almış olan 30 HIV infekte bebek, daha sonra başka antiretroviral

ilaçlar ile kombinasyon halinde nevirapin ile tedavi edildi. Başka antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon halinde nevirapin ile 6 ay süren tedaviden sonra virolojik başarısızlık, daha önce tek doz nevirapin almış olan bebeklerde (15'te 10), daha önce plasebo alan bebeklerde olduğundan (15'te 1), anlamlı olarak daha çok sayıda ortaya çıktı.

Başka antiretrovirallerin tek doz nevirapin ile kombine edilmesi, nevirapine karşı direnç gelişimini azaltmaktadır.

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.

Nevirapin HIV tedavisi için tek ajan şeklinde ya da başarısız bir rejim üzerine eklenen tek ajan olarak kullanılmamalıdır. Bütün diğer non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörlerinde olduğu gibi, nevirapin monoterapi olarak uygulandığında dirençli virüsler hızla ortaya çıkmaktadır. Nevirapin ile kombinasyon halinde kullanılacak yeni antiretroviral ajanların seçiminde, çapraz direnç potansiyeli dikkate alınmalıdır.

Nevirapin içeren bir antiretroviral rejim sonlandırılırken, nevirapin yarı-ömürünün uzun oluşu göz önünde tutulmalıdır; eğer nevirapinden daha kısa yarı ömürleri olan antiretroviraller aynı zamanda bırakılırsa, tek başına nevirapinin düşük plazma konsantrasyonları bir hafta ya da daha uzun süreyle kalıcı olabilir ve bunun sonucunda virüs direnci gelişebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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'lık 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 mcg/ml (75 mcM)'dir.

Çoklu-doz uygulamasından sonra, nevirapin doruk konsantrasyonlarının, 200–400 mg/gün doz aralığında doğrusal olarak arttığı görülmektedir. 400 mg/gün dozda kararlı durum çukur nevirapin konsantrasyonları 4.5 ± 1.9 mcg/ml (17 ± 7 mcM)'dir (n=242).

Nevirapin absorpsiyonu yiyeceklerden, antasitlerden ya da alkali tamponlu ilaçlardan (örneğin, didanozin) etkilenmez.

Dağılım:

Nevirapin yüksek ölçüde lipofiliktir ve fizyolojik pH düzeyinde esasen non-iyonize haldedir. Sağlıklı erişkinlere intravenöz uygulamadan sonra nevirapinin sanal dağılım hacmi (Vdss) 1.21 ± 0.09 L/kg'dır; bu durum nevirapinin insanlarda geniş ölçüde dağılıma uğradığını göstermektedir. Nevirapin, kolaylıkla plasentaya ve anne sütüne geçer. Nevirapin, 1-10 mcg/ml plazma konsantrasyonlarında plazma proteinlerine yaklaşık %60 oranında bağlanır. İnsanlarda

serebrospinal sıvıdaki nevirapin konsantrasyonu (n=6), plazma konsantrasyonunun %45'i (\pm %5) oranındaydı; bu oran yaklaşık olarak, plazma proteinlerine bağlanmayan bölümüne denktir.

Biyotransformasyon:

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, sitokrom P450 izoenzimlerinden olan CYP3A aracılığıyla gerçekleştiği, başka izoenzimlerin ise sekonder bir role sahip olabilecekleri gösterilmiştir.

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

Eliminasyon:

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 \pm 10.5'i geri kazanıldı. Bu miktarın %81.3 \pm 11.1'inin idrardan elde edilmesi (dışkıdaki %10.1 \pm 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.

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 18-68) ya da ırklara göre (Siyahlar, İspanyol kökenliler veya Beyazlar) değişmemektedir. Bu bilgi, çeşitli klinik araştırmalardaki verilerin bir araya getirilerek değerlendirilmesiyle elde edilmiştir.

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 indeksinin (VKİ) nevirapin klerensi üzerinde etkisi bulunmadığı için, cinsiyetin etkisi vücut büyüklüğü ile açıklanamaz.

Böbrek yetmezliği:

VIRAMUNE®'ün 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 son-

evre böbrek hastalığı (SEBH) olan 23 hastada ve böbrek fonksiyonları normal (CLcr > 80 ml/dk) 8 denekte karşılaştırılmıştır. Böbrek bozukluğu (hafif, orta ve şiddetli), VIRAMUNE® farmakokinetiğinde herhangi bir anlamlı değişiklik ile sonuçlanmadı.

Ancak, diyaliz gerektiren son-evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda, ilaç ile bir haftalık bir temas süresinde, VIRAMUNE® EAA değerlerinde %43.5 oranında azalma görüldü. Aynı zamanda plazmada, nevirapinin hidroksi metabolitlerinde birikim söz konusuydu. Bu sonuçlar VIRAMUNE® tedavisinin, her diyaliz seansından sonra ek bir 200 mg VIRAMUNE® dozuyla desteklenmesinin, diyalizin VIRAMUNE® klerensi üzerindeki etkilerini gidermede yararlı olduğunu göstermektedir. Bunun dışında CLcr ≥ 20 ml/dk olan hastalarda VIRAMUNE® 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 dispozisyonları değişmemiştir.

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 assidi olan hastalarda, nevirapinin sistemik dolaşımında birikme riskinin olabileceğini göstermektedir.

Çoklu-doza uygulamasında nevirapin kendi metabolizmasını indüklediği için, bu tek doz çalışması karaciğer bozukluğunun çoklu-doza farmakokinetik özellikler üzerindeki etkisini yansıtmayabilir (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Özetle VIRAMUNE® karaciğerde yoğun şekilde metabolize olur ve nevirapin metabolitleri büyük oranda böbrekler yoluyla atılır. Farmakokinetik sonuçlar, orta derecede hepatik disfonksiyonu (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalara VIRAMUNE® uygulanırken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. **VIRAMUNE®, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalara uygulanmamalıdır.**

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenisite çalışmalarında nevirapin, farelerde (750 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda) ve sıçanlarda (35 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda) karaciğer tümörlerinin insidansını artırdı. Ancak bu bulgular, çok büyük olasılıkla nevirapininin karaciğer enzimleri için çok güçlü bir indükleyici olmasına bağlı olup, genotoksik bir etki mekanizması nedeniyle değildir.

Genetik toksikoloji çalışmalarında nevirapin, gen mutasyonları için mikrobiyal incelemeler (Ames: Salmonella suşları ve E. coli), memeli hücreleri gen mutasyon çalışmaları (CHO/HGPRT),

Çin hamsteri over hücre dizisi kullanılarak sitogenetik incelemeler ve oral uygulama sonrasında fare kemik iliğinde mikronükleus tayini dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* çalışmada her hangi bir mutajenik ya da klastojenik aktivite göstermemiştir. Reprodüktif toksikoloji çalışmalarında, EAA temelinde klinikte önerilen VIRAMUNE® dozuna yaklaşık olarak eşdeğer sistemik etki sağlayan dozlarda, dişi sıçanlarda fertilité bozukluğu belirtileri gözlenmiştir.

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)/aluminyum 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.
Eski Büyükdere Cad., USO Center
No: 61, 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