

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIRAMUNE® 200 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 200 mg nevirapine eşdeğer 200 mg nevirapine anhidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet, 300 mg laktoza eşdeğer 318 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir. Yardımcı maddeler için 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 enfekte erişkinler, ergenler ve her yaştaki çocukların tedavisinde, diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon şeklinde kullanılmak üzere endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

VIRAMUNE ile en geniş deneyim, nükleozid revers transkriptaz inhibitörleriyle (NRTI'lar) kombinasyon şeklinde kullanılarak edinilmiştir. VIRAMUNE'dan 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'lık 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 karnına alınabilir.

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

Dozun yönetimi için dikkate alınması gerekenler:

200 mg/gün doz uygulanan 14 günlük başlangıç döneminde deri döküntüleri gösteren hastalarda, bu döküntüler geçinceye kadar 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 maruziyetinde azalma ve direnç olasılığı nedeniyle alternatif bir tedavi rejimi araştırılmalıdır.

Nevirapin tedavisine 7 günden daha uzun süreyle ara verilen hastalarda, önerilen iki haftalık başlangıç dönemi doz uygulama rejimi uygulanarak tedavi 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} ≥ 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 (bkz. Bölüm 4.3). 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 çocuklarda, özellikle ergenlerde, eğer vücut ağırlığı 50 kg'ın üzerinde ya da vücut yüzey alanı Mosteller formülüne göre 1,25 m²'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 m²'nin altında olan çocuklarda, dozu vücut ağırlığına 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, hızlı salımlı oral süspansiyon dozaj formu bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Nevirapin, 65 yaşın üzerindeki hastalarda spesifik olarak araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Nevirapine bağlı şiddetli döküntü, yapısal semptomların eşlik ettiği döküntü, aşırı duyarlılık reaksiyonları ya da klinik hepatit nedeniyle, tedavinin sürekli olarak kesildiği hastalarda bu ilacın tekrar kullanımı.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda ya da tedavi öncesi AST ya da ALT değerleri Normalin Üst Sınırının (NÜS) 5 katından daha yüksek olan hastalarda başlangıç AST/ALT değerleri NÜS değerinin 5 katının altındaki düzeylerde stabil oluncaya kadar.

Önceki bir nevirapin tedavisi esnasında AST veya ALT değerleri NÜS değerinin 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 reaksiyonlarının (Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) olguları dahil) ve ciddi hepatit/karaciğer yetmezliğinin saptanabilmesi için, yakından izlenmesi gereklidir.

Hepatik olaylar ve deri reaksiyonlarının ortaya çıkma 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.

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

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

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

Hepatit, 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 tedavisi 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 ve yoğun şekilde 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, fasiyal ödem, kas veya eklem ağrıları ya da genel bir kırıklık gibi) ile birlikte döküntü meydana gelen hastalarda nevirapin uygulamasına tamamen son verilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonu (yapısal semptomlarla birlikte ortaya çıkan döküntü, ayrıca hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek işlev bozukluğu gibi viseral tutulum ile karakterize) geçiren her hastada nevirapin uygulamasına tamamen son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Önerilen dozu aşan 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, rabdomiyoliz gözlenmiştir.

Birlikte prednizon kullanımının (VIRAMUNE uygulamasının ilk 14 günü süresince 40 mg/gün), nevirapine bağlı döküntü insidansını azaltmadığı gösterilmiştir. Bu uygulama ayrıca, nevirapin tedavisinin ilk 6 haftasında döküntü insidansında ve şiddetinde artışla da ilişkili olabilir.

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

Hastalara, nevirapinin gösterdiği önemli bir toksisitenin deri döküntüsü olduğu söylenmelidir. Herhangi bir döküntü ortaya çıkması durumunda derhal doktorlarına haber vermeleri ve ilk semptomların belirmesinden sonra doktora başvurmakta geç kalmamaları gerektiği anlatılmalıdır. Nevirapine bağlı deri döküntüsü çoğunlukla tedaviye başladıktan sonraki ilk altı hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hastalar bu dönemde döküntülerin ortaya çıkması açısından yakından izlenmelidir. Hastalar, iki haftalık başlangıç tedavisi dönemi sırasında deride döküntü oluşursa, bu döküntü geçinceye kadar dozu arttırmamaları yönünde uyarılmalıdırlar. Günde bir kez 200 mg'lık doz uygulama rejimi 28 günden daha uzun süre sürdürülmemeli ve sonraki dönem için, gerekli doz ilaç maruziyetinin altında kalma ve direnç açılarından olası risk göz önünde bulundurularak alternatif bir tedavi araştırılmalıdır.

Şiddetli döküntü ya da döküntü ile birlikte ateş, deride kabarcıklar, oral lezyonlar, konjonktivit, fasiyal 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 şüphesiyle başvuran hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Orta ila şiddetli derecede enzim yükselmeleri (AST ya da ALT >5 X NÜS) görülen hastalarda nevirapin tamamen kesilmelidir.

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 gelirse, nevirapin tedavisi sonlandırılmalı ve yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatik reaksiyonlar

Nevirapin 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 reaksiyon görülme riski, tedavinin ilk 6 haftasında en yüksektir. Ancak risk bu dönemden sonra da devam etmektedir ve tedavi boyunca sık aralıklarla izlemeye devam edilmelidir.

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

Antiretroviral tedavi başlangıcında normalin üst sınırının 2,5 katı ya da daha fazla yükselmiş AST ya da ALT düzeyleri ve/veya hepatit B ve/veya hepatit C ile eşzamanlı enfeksiyon, nevirapin içeren rejimler de dahil olmak üzere, genel olarak, antiretroviral tedavi sırasındaki hepatik advers reaksiyon riskindeki artış ile ilişkilidir.

Kadınlar ve nevirapin tedavisi başlangıcında yüksek CD4 sayımları gösteren daha önce tedavi almamış hastalar ile hepatik advers reaksiyon riskindeki artış ilişkili bulunmuştur. Sıklıkla döküntünün eşlik ettiği semptomatik hepatik olaylar açısından kadınlar, erkeklerin üç katı risk altındadır (%5,8'e karşı %2,2). Nevirapin tedavisinin başlangıcında CD4 sayımları daha yüksek ve plazmalarında saptanabilir düzeyde HIV-1 RNA olan, daha önce tedavi almamış her iki cinsiyetten hastalarda, nevirapin ile semptomatik hepatik olay riski daha yüksektir. Çoğunluğu, plazma HIV-1 viral yükü 50 kopya/ml ve üzerinde olan hastalarda yürütülen retrospektif bir değerlendirmede, 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'e karşı %0,9). Plazmada saptanabilir düzeyde HIV-1 RNA olan ve CD4 sayımları > 400 hücre/mm³ olan erkeklerde riskin arttığı gözlenmiştir (CD4 sayımları <400 hücre/mm³ olan erkeklerdeki %1,2 değerine kıyasla %6,3). Toksikite riskindeki CD4 sayım eşik değerlerine dayalı bu artış, plazma viral yükleri saptanabilir düzeyde olmayan (yani <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 tıbbi açıdan değerlendirilmek üzere derhal doktora başvurmaları gerektiği söylenmelidir. 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 laboratuvar 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 de, tedaviye devam edilmesi için kontrendikasyon değildir.

Karaciğer testlerinin izlenmesi, 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 testleri izlenmelidir.

Tedaviden önce ya da tedavi sırasında AST ya da ALT değerleri NÜS değerinin 2,5 katı ve daha üzerinde çıkarsa, karaciğer testleri rutin klinik muayenelerde daha sıklıkla takip edilmelidir. Tedavi öncesi AST ya da ALT değerleri NÜS değerinin 5 katından daha yüksek olan hastalarda, başlangıç dönemi AST/ALT düzeyleri NÜS değerinin 5 katının altındaki değerlerde stabil 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 belirti ya da bulguları için tetikte olmalıdır. Hastalar, bu tür durumlar ortaya çıktığında derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Eğer tedavi sırasında AST ya da ALT düzeyleri normalin üst sınırının 5 katından daha yükseğe çıkarsa, nevirapin derhal durdurulmalıdır. Eğer AST ve ALT başlangıç düzeylerine dönerse ve hastada klinik hepatit bulgu ve semptomları, döküntü ya da yapısal semptomlar veya organ disfonksiyonunu düşündüren başka bulgular bulunmuyorsa, olgu bazında bireysel olarak değerlendirilerek, 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 fonksiyonlarının daha sık aralar ile izlenmesi gerekir. Eğer karaciğer fonksiyonlarındaki anormallik tekrarlar ise, nevirapin tedavisi tamamen sonlandırılmalıdır.

Eğer anoreksi, bulantı, kusma, sarılık ve laboratuvar bulguları (GGT dışındaki 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'a yeniden başlanmamalıdır.

Karaciğer hastalığı

VIRAMUNE'un altta yatan önemli karaciğer bozuklukları olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir. VIRAMUNE ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C, bkz. Bölüm 4.3) kontrendikedir. Edinilen farmakokinetik sonuçlar, orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalara nevirapin uygulanırken dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Kronik hepatit B ya da hepatit C hastalığı 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 hastalığında ağırlaşma bulguları ortaya çıkarsa, tedaviye ara verilmesi ya da sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

Diğer uyarılar

Maruziyet sonrası profilaksi: Onaylanmamış bir endikasyon olan maruziyet sonrası profilaksi için (MSP) çoklu VIRAMUNE dozları verilen, HIV enfeksiyonu bulunmayan kişilerde, transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliği dahil, ciddi hepatotoksisite bildirilmiştir. VIRAMUNE kullanımı spesifik bir MSP çalışması kapsamında, özellikle de tedavi süresi açısından değerlendirilmemiştir, bu nedenle böyle bir uygulamadan kesinlikle kaçınılmalıdır.

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

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılamanın seksüel bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da, rezidüel bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önleyici uyarılar için, ulusal kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

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. Hem bu nedenle hem de HIV-1 bulaşma riskini azaltmak amacıyla, bariyer kontrasepsiyon (örneğin, kondom) önerilmektedir. Ek olarak, nevirapin kullanırken postmenopozal hormon tedavisi uygulandığında, bu tedavinin terapötik etkisi izlenmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında, vücut ağırlığında, kan yağları ve glikozunda artış görülebilir. Bu gibi değişiklikler, hastalık kontrolü ve yaşam tarzı ile ilişkili olabilir. Yağlar için, bazı durumlarda, bu durum tedavinin bir etkisi iken, kilo alımının herhangi bir tedaviye bağlı olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur. Kan yağlarını ve glikozu izlemek için, belirlenmiş HIV tedavi kılavuzları esas alınmalıdır. Lipid bozuklukları, klinik açıdan uygun olan şekilde tedavi edilmelidir.

VIRAMUNE, klinik araştırmalarda HDL-kolesterol artışı ve total kolesterol/HDL kolesterol oranında genel bir iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, VIRAMUNE ile yürütülmüş spesifik çalışmalar bulunmadığı için, bu bulguların klinikteki anlamı bilinmemektedir. Ek olarak, VIRAMUNE'un glikoz bozukluklarına neden olduğu gösterilmemiştir.

Osteonekroz

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

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Kombine antiretroviral tedavi başlatıldığında, şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik tabloların ortaya çıkmasına, 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 mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer almaktadır. Herhangi bir enflamatuvar semptom değerlendirilmeli ve gereken durumlarda tedavi başlatılmalıdır. İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da olduğu bildirilmiştir (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir.

Mevcut farmakokinetik veriler doğrultusunda, rifampisin ve nevirapinin birlikte kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca, şu maddelerin VIRAMUNE ile kombine kullanımı önerilmez: Efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (kobisistat ile kombine olarak) atazanavir (ritonavir ile kombine olarak), fosamprenavir (düşük dozda ritonavir ile eşzamanlı olarak veriliyorsa) (bkz. Bölüm 4.5).

Granülositopeni yaygın olarak zidovudine bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, eşzamanlı olarak nevirapin ve zidovudin alan hastalar ve özellikle pediatrik hastalarla daha yüksek zidovudin dozları almakta olan hastalar ya da kemik iliği rezervleri azalmış olan hastalar, özellikle de HIV hastalığı ilerlemişse daha yüksek bir granülositopeni riski altındadır. Bu gibi hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir.

Laktoz: VIRAMUNE tablet, önerilen maksimum günlük doz başına, 636 mg laktoz içermektedir. Nadir kalımsal 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

Nevirapin, bir CYP3A indükleyicisidir, ayrıca potansiyel bir CYP2B6 indükleyicisidir. Maksimal indüksiyon, çok dozlu tedavi başlatıldıktan sonra 2-4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır.

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

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

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

Terapötik alanlara göre ilaçlar	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
ANTI-ENFEKTİFLER		
ANTİRETROVİRALLER		
<i>NRTI ajanlar</i>		
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 kullanılabilir.
Emtrisitabin	Emtrisitabin bir insan CYP 450 enzim inhibitörü değildir.	VIRAMUNE ve emtrisitabinin, doz ayarlaması yapılmaksızın, birlikte kullanılması mümkün olabilir.
Abakavir	Abakavir, insan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 izoformlarını inhibe etmez.	VIRAMUNE ve abakavirin, doz ayarlaması yapılmaksızın, birlikte kullanılması mümkün olabilir.
Lamivudin 150 mg BID	Lamivudinin görünür klerensi ve dağılım hacminde değişiklik olmamıştır; bu durum nevirapinin lamivudin klerensi üzerinde indüksiyon etkisinin olmadığını düşündürmektedir.	Lamivudin ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
Stavudin 30/40 mg BID	Stavudin EAA ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND	Stavudin ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın

	Stavudin $C_{maks} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03)$ Nevirapin: Geçmiş kontrollere kıyasla, düzeylerin değişmediği görülmüştür.	birlikte kullanılabilir.
Tenofovir 300 mg QD	Nevirapin ile birlikte uygulandığında tenofovir plazma düzeyleri değişmez. Tenofovir ile birlikte uygulama, nevirapin plazma düzeylerini değiştirmez.	Tenofovir ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
Zidovudin 100-200 mg TID	Zidovudin EAA $\downarrow 0,72 (0,6-0,96)$ Zidovudin C_{min} ND Zidovudin $C_{maks} \downarrow 0,7 (0,49-1,04)$ Nevirapin: Zidovudinin nevirapin farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.	Zidovudin ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir. Granülositopeni sıklıkla zidovudine bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, birlikte nevirapin ve zidovudin alan hastalar ve özellikle pediyatrik hastalar, daha yüksek zidovudin dozları almakta olan hastalar ya da kemik iliği rezervleri azalmış olan hastalar, özellikle de HIV hastalığı ilerlemiş olanlar daha yüksek bir granülositopeni riski altındadırlar. Bu gibi hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir.
NNRTI ajanlar		
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'un birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4), çünkü additif toksisite söz konusudur ve birlikte kullanım, her iki NNRTI ajanının tek başına uygulamasına kıyasla, etkililikte artış sağlamamaktadır (2NN çalışmasının sonuçları için, bkz. Bölüm 5.1).
Etravirin	Etravirinin nevirapin ile birlikte kullanılması, etravirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir azalmaya ve etravirinin terapötik etkisinin kaybolmasına yol açabilir.	VIRAMUNE'un NNRTI ilaçlar ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)
Rilpivirin	Etkileşim çalışması yapılmamıştır.	VIRAMUNE'un NNRTI grubu ilaçlar ile birlikte uygulanması

		tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)
Proteaz İnhibitörleri (PI'lar)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r EAA ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,2-0,4) Atazanavir/r C_{maks} ↓ 0,72 (0,6-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r EAA ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,6) Atazanavir/r C_{maks} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (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'un birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
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} ↑ 1,4 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,2-1,82) Nevirapin C_{maks} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<p>Amprenavir EAA ↓ 0,67 (0,55-0,8) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{maks} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1,29 (1,19-1,4) 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'un birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
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 (0,85-1,1)</p> <p>Nevirapin EAA ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,1-1,35) Nevirapin C_{maks} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
Lopinavir/ritonavir (kapsül) 400/100 mg BID	<p><u>Erişkin 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)</p>	VIRAMUNE ile kombinasyon halinde iken lopinavir/ritonavir dozunun günde iki kez, 533/133 mg'a (4 kapsül) ya da 500/125 mg'a (100/25'lik 5 tablet) yükseltilmesi ve yiyeceklerle

		birlikte alınması 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, özellikle lopinavir/ritonavire duyarlılığın azaldığından kuşkulanılan hastalarda, VIRAMUNE ile kombinasyon halinde kullanıldığında, lopinavir/ritonavir dozunun, yiyeceklerle birlikte, günde iki kez 300/75 mg/m ² 'ye yükseltilmesi düşünülmelidir.
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 değişikliğe yol açmaz.	Ritonavir ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
Sakinavir/ritonavir	Ritonavir ile birlikte uygulanan sakinavir yumuşak jel kapsül ile ilgili 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 kullanılabilir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Spesifik bir ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. HIV-enfekte hastalar üzerinde yürütülen 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 kullanılabilir.
GİRİŞ İNHİBİTÖRLERİ		
Enfuvirtid	Metabolik yolak nedeniyle, enfuvirtid ve nevirapin arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.	Enfuvirtid ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
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) geçmiş kontrollere kıyasla Nevirapin konsantrasyonları ölçülmemiştir;	Maravirok ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.

	herhangi bir etki beklenmemektedir.	
İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Elvitegravir/kobisistat	Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Kobisistat, diğer metabolik yollarla birlikte hepatik enzimleri anlamlı olarak inhibe eden bir sitokrom P450 3A inhibitörüdür. Bu nedenle birlikte kullanılmaları, muhtemelen, kobisistat ve VIRAMUNE plazma düzeylerinde değişmelere neden olacaktır.	VIRAMUNE'un, elvitegravir/kobisistat kombinasyonu ile eş zamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)
Raltegravir 400 mg BID	Klinik veri bulunmamaktadır. Raltegravirin metabolik yolağı nedeniyle, herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Raltegravir ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
ANTİBİYOTİKLER		
Klaritromisin 500 mg BID	Klaritromisin EAA ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromisin C _{min} ↓ 0,44 (0,3-0,64) 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) Metabolit 14-OH klaritromisin C _{maks} ↑ 1,47 (1,21-1,8) Nevirapin EAA ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{maks} ↑ 1,24 geçmiş kontrollere kıyasla.	Klaritromisin maruziyeti anlamlı derecede azalmış, 14-OH metabolitinin maruziyeti artmıştır. Klaritromisin aktif metabolitinin <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> 'e karşı aktivitesi düşük olduğu için, bu patojene karşı genel aktivite değişebilir. Klaritromisine alternatif tedavi ajanları, örneğin azitromisin, düşünülmelidir. Karaciğer anormallikleri açısından yakından izleme önerilir.
Rifabutin 150 ya da 300 mg QD	Rifabutin EAA ↑ 1,17 (0,98-1,4) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{maks} ↑ 1,28 (1,09-1,51) 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) Nevirapinin görünür klerensinde, geçmiş verilere kıyasla, klinikte anlamlı olmayan bir artış (%9) bildirilmiştir.	Rifabutin ve VIRAMUNE ortalama farmakokinetik parametreleri üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Rifabutin ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir. Ancak, hastalar arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle, bazı hastalarda rifabutin maruziyetinde büyük artışlar ortaya çıkabilir ve bu hastalar daha yüksek bir rifabutin toksisite riski altında olabilir. Bu nedenle, eş zamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır.
Rifampisin 600 mg QD	Rifampisin EAA ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampisin C _{min} ND	Rifampisin ve VIRAMUNE'un birlikte kullanılması

	Rifampisin C_{maks} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin EAA \downarrow 0,42 Nevirapin C_{min} \downarrow 0,32 Nevirapin C_{maks} \downarrow 0,5 Geçmiş kontrollere kıyasla.	önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). VIRAMUNE içeren bir rejim kullanmakta olan ve aynı zamanda tüberküloz ile ko-enfekte hastaları tedavi etmek durumunda olan doktorlar, bunun yerine rifabutın kullanmayı düşünebilirler.
ANTİFUNGALLER		
Flukonazol 200 mg QD	Flukonazol EAA \leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C_{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C_{maks} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin maruziyeti: \uparrow %100, nevirapinin tek başına uygulandığı geçmiş verilere kıyasla.	VIRAMUNE maruziyetinde artma riski nedeniyle, bu ilaçlar birlikte verildiklerinde ihtiyatlı olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.
İtrakonazol 200 mg QD	İtrakonazol EAA \downarrow 0,39 İtrakonazol C_{min} \downarrow 0,13 İtrakonazol C_{maks} \downarrow 0,62 Nevirapin: Nevirapin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir farklılık olmamıştır.	Bu iki ajan eş zamanlı olarak uygulandığında, itrakonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.
Ketokonazol 400 mg QD	Ketokonazol EAA \downarrow 0,28 (0,2-0,4) Ketokonazol C_{min} ND Ketokonazol C_{maks} \downarrow 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin plazma düzeyleri: \uparrow 1,15-1,28 Geçmiş kontrollere kıyasla	Ketokonazol ve VIRAMUNE'un birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
KRONİK HEPATİT B VE C'DE ETKİLİ ANTİVİRALLER		
Adefovir	<i>In vitro</i> çalışmaların sonuçları, adefovirin nevirapin üzerinde zayıf bir antagonizma etkisinin 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. Klinik önem taşıyan ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Adefovir ve VIRAMUNE'un, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılması mümkün olabilir.
Entekavir	Entekavir, sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin bir substratı, indükleyicisi	Entekavir ve VIRAMUNE'un, doz ayarlaması yapılmaksızın,

	ya da inhibitörü değildir. Entekavirin metabolik yolağı nedeniyle, klinik önem taşıyan bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	birlikte kullanılması mümkün olabilir.
İnterferonlar (pegile interferon alfa 2a ve alfa 2b)	İnterferonların CYP3A4 ya da 2B6 üzerinde bilinen bir etkileri bulunmamaktadır. Klinik önem taşıyan herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	İnterferonlar ve VIRAMUNE'un, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılması mümkün olabilir.
Ribavirin	<i>In vitro</i> çalışmaların sonuçları, ribavirinin nevirapin üzerinde zayıf bir antagonizma etkisi olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.1); bu durum klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır ve etkililik azalması beklenmemektedir. Ribavirin, sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez ve toksisite çalışmalarında ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğine yönelik bir kanıt bulunmamaktadır. Klinik önem taşıyan bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Ribavirin ve VIRAMUNE'un, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılması mümkün olabilir.
Telvivudin	Telvivudin, sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin bir substratı, indükleyicisi ya da inhibitörü değildir. Telvivudinin metabolik yolağı nedeniyle, klinik önem taşıyan bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	Telvivudin ve VIRAMUNE'un, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılması mümkün olabilir.
ANTASİTLER		
Simetidin	Simetidin FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Simetidin ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
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 ↑ 1,2 Nevirapin C_{maks} ↑ 1,2	Birlikte VIRAMUNE uygulaması, DMPA'nın ovülasyonu baskılayıcı etkilerini değiştirmemiştir. DMPA ve VIRAMUNE, doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.

Etinil östradiol (EE) 0,035 mg	EE EAA ↓ 0,8 (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 kullanım açısından, DMPA dışındaki, hormonal kontraseptifler için (oral ya da başka uygulama formları şeklinde), güvenilirlik ve etkililik yönünden uygun dozlar belirlenmemiştir.
Noretindron (NET) 1,0 mg QD	NET EAA ↓ 0,81 (0,7-0,93) NET C _{min} ND NET C _{maks} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALJEZİKLER/OPIOİDLER		
Metadon, Kişiselleştirilmiş Doz Uygulaması	Metadon EAA ↓ 0,4 (0,31-0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{maks} ↓ 0,58 (0,5-0,67)	Metadon almakta olan ve VIRAMUNE terapisine başlanacak hastalar, yoksunluk bulguları yönüyle izlenmeli ve metadon dozu buna göre ayarlanmalıdır.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
St. John's wort	Bitkisel preparat St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i> , sarı kantaron) ile eşzamanlı 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 kullanılmamalıdır (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 wort kullanımına 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, nevirapinin hidroksile metabolitlerinin oluşumunun, dapson, rifabutin, rifampisin ve trimetoprim/sülfametoksazol varlığından etkilenmediği gösterilmiştir. Ketokonazol ve eritromisin, nevirapinin hidroksile metabolitlerinin oluşumunu anlamlı düzeyde inhibe etmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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). Bu nedenle, bariyer yönteminin ek bir doğum kontrol yöntemi olarak kullanılması uygun olur. Böylece, HIV-1 bulaşma riskinin azaltılması da sağlanabilir.

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, nevirapin başlatılırken CD4 hücre sayımları 250 hücre/mm³'ten yüksek ve 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. Bu konunun ele alındığı bütün randomize çalışmalarda gebe kadınlar özellikle çalışma dışında bırakılmıştır ve gerek kohort çalışmalarında, gerekse meta-analizlerde gebe kadınlar çok düşük oranda temsil edilmiştir.

Laktasyon dönemi

Nevirapin kolayca plasentaya geçer ve anne sütünde bulunur.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Reproduktif toksikoloji çalışmalarında, sıçanlarda fertilitenin bozulduğuna dair kanıtlar 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 ortaya çıkabileceği bildirilmelidir. Bu nedenle, araç kullanırken ya da makine işletirken dikkatli 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 bağı 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 ciddi advers reaksiyonların Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, ciddi hepatit/karaciğer yetmezliğı ve eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu (ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla seyreden döküntü, bunların yanında hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk şeklinde viseral tutulum ile karakterize sistemik semptomlar) olduğunu göstermektedir. Tedavinin ilk 18 haftası, yakından takip gerektiren kritik bir dönemdir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolu özeti

Nedensel olarak VIRAMUNE uygulamasına bağı olabilecek, aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Tahmin edilen sıklık dereceleri, VIRAMUNE tedavisine bağı olduğu düşünölen advers reaksiyonlara ilişkin, havuzlanmış klinik çalışma verilerine dayalıdır.

Sıklık dereceleri řu 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 ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Granülositopeni
Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite (anjiyoödem, ürtiker dahil)
Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon
Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal 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: Fulminant hepatit (fatal olabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağı doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 bildirildiği Çalışma 1100.1090'da (n=28), plasebo almakta olan hastalardaki granülositopeni olaylarının insidansı (%3,3), nevirapin almakta olanlardakinden (%2,5) daha yüksektir.

Anaflaktik 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 istatistiksel hesaplama ile tahmin edilmiştir.

Tenofovir/emtrisitabinin eş zamanlı kullanıldığı klinik çalışmalarda kan fosforunda azalma ve kan basıncında yükselme gözlenmiştir.

Metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi süresince, vücut ağırlığında, kan yağları ve glikozunda artış görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nevirapin diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, 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 olması muhtemel değildir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği sendromları seyrek olarak bildirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi (KART) başlandığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) bildirilmiştir; 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 tedavisi (KART) görmekte olan hastalarda, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklık derecesi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı dokuları

Nevirapinin en yaygın klinik toksisitesi döküntüdür. Kontrollü klinik çalışmalardaki kombinasyon rejimlerinde VIRAMUNE ile bağlantılı olabileceği düşünülen döküntüler, hastaların %12,5'inde ortaya çıkmıştır.

Döküntüler genellikle hafif ila orta şiddette seyreder, gövde, yüz ve ekstremitelerde yerleşik kaşıntılı ya da kaşıntısız olabilen makülopopular eritematöz erüpsiyonlar şeklindedir. Aşırı duyarlılık (anafiltik reaksiyon, anjiyoödem ve ürtiker) bildirilmiştir. Döküntüler ya tek

başına ya da eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte seyreden bir ilaç reaksiyonu şeklinde ve ateş, artralji, miyalji ve lenfadenopati gibi yapısal semptomlarla birlikte döküntü ile karakterize sistemik semptomlar ve hepatit, eozinofili, granülositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk 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 reaksiyonu olguları bildirilmiştir. Şiddetli döküntülerin büyük çoğunluğu tedavinin ilk 6 haftası içinde ortaya çıkmış, bazıları hastanın hastaneye yatırılması 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 testlerindeki (KFT) yükselmelerdir. En sık olarak GGT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler gözlenmiştir. Sarılık olguları bildirilmiştir.

Nevirapin ile tedavi edilen hastalarda hepatit (fatal fulminant hepatit dahil, şiddetli ve hayati tehlike yaratan hepatoksisite) bildirilmiştir. Ciddi bir hepatik olayın en iyi göstergesi, başlangıç döneminde karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olmasıdır. Tedavinin ilk 18 haftası, yakından takip gerektiren kritik bir dönemdir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Büyük çoğunluğuna ZDV (zidovudin) ve/veya ddI (didanozin) ile birlikte kombinasyon tedavisi uygulanan 361 pediyatrik hastada yapılan klinik çalışmaya dayanarak, nevirapine bağlı en sık bildirilen advers olaylar, erişkinlerde gözlenen advers olaylarla benzer niteliktedir. Granülositopeni çocuklarda daha sık olarak gözlenmiştir. Açık etiketli bir klinik çalışmada (ACTG 180), ilaca bağlı olarak değerlendirilen granülositopeni, hastaların 5/37'sinde (%13,5) gözlenmiştir. Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTG 245'te, ilaca bağlı ciddi granülositopeni sıklığı 5/305 (%1,6) olarak bulunmuştur. Bu popülasyonda, izole olgular halinde, Stevens-Johnson sendromu ya da Stevens-Johnson/toksik epidermal nekroliz geçiş sendromu bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Nevirapin doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. 15 güne kadar süreyle günde 800-6.000 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 görülmüştür. 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 katıdır. Hafif bir izole nötropeni ve hiperlaktatemi gözlenmiş ve bunlar

herhangi bir klinik komplikasyona yol açmaksızın, bir hafta içinde kendiliğinden kaybolmuştur. Bir yıl sonra, çocuğun gelişmesi normal düzeylerde bulunmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antiviraller /Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AG01

Etki mekanizması

Nevirapin, HIV-1'in nükleozid olmayan bir revers transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI). Nevirapin, HIV-1 revers transkriptazın non-kompetitif bir inhibitörüdür, ama HIV-2 revers 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 (%50 inhibitör konsantrasyonu) 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 izolatlarına veya HIV-2 izolatlarına karşı antiviral aktivite göstermemiştir.

In vitro ortamda, nevirapin ile efavirenz kombinasyonu kuvvetli bir antagonistik anti-HIV-1 aktivite göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5). Proteaz inhibitörü ritonavir ve füzyon inhibitörü enfuvirtid ile kombinasyonu da antagonistik etkiye additif anti-HIV-1 aktivite göstermiştir. Nevirapin, proteaz inhibitörleri amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, sakinavir ve tipranavir ve NRTI grubundan olan abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir ve zidovudin ile kombinasyon halinde sinerjik etkiye additif anti-HIV-1 aktivite göstermiştir. Nevirapinin anti-HIV-1 aktivitesi, *in vitro* olarak, anti-HBV ilacı adefovir ve anti-HCV ilacı ribavirin tarafından antagonize edilmiştir.

Direnç:

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

Kırk sekiz hafta süreyle lamivudin ve stavudin ile kombine olarak günde bir kez (n=25) ya da günde iki kez (n=46) nevirapin verilen, antiretroviral tedavi almamış virolojik başarısızlık yaşayan 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 revers transkriptaz inhibitörlerine (NNRTI) karşı çapraz-direnç gösteren HIV suşlarının hızla ortaya çıktığı *in vitro* olarak gözlenmiştir. Nevirapin ile virolojik başarısızlıktan sonra efavirenze karşı çapraz direnç ortaya çıkması 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 integraz inhibitörleri ya da HIV giriş inhibitörleri arasında çapraz-direnç olması beklenmez. Benzer şekilde, nevirapin ve NRTI'lar arasında çapraz-direnç potansiyeli düşüktür, çünkü bu moleküller revers 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

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

Başlangıç döneminde plazma HIV-1 RNA > 5.000 kopya/ml olan antiretroviral tedavi almamış 1.216 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 ile birlikte stavudin ve lamivudin uygulanmak üzere gruplara ayrılmıştır.

Birincil sonlanım noktası olan tedavi başarısızlığı, ilk 12 haftada plazma HIV-1 RNA'da 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 tanımlanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 34 ve yaklaşık %64'ü erkektir. Günde iki kez VIRAMUNE uygulanan grup ile efavirenz verilen grupta medyan CD4 hücre sayımı sırasıyla, mm³ başına 170 ve 190 hücredir. Tedavi grupları arasında demografi ve başlangıç dönemi özellikleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Önceden belirlenen birincil etkililik karşılaştırması, günde iki kez VIRAMUNE uygulanan grup ve efavirenz uygulanan grup arasındadır.

Günde iki kez nevirapin uygulaması ile efavirenz uygulaması arasında, tedavi başarısızlığı veya virolojik başarısızlık dahil tedavi başarısızlığını gösteren herhangi bir komponent açısından, anlamlı bir fark yoktur (p=0,091).

Eşzamanlı nevirapin (400 mg) ile efavirenz (800 mg) kullanımı, en yüksek sıklıkta klinik advers olay ve en yüksek tedavi başarısızlığı oranıyla (%53,1) ilişkili bulunmuştur. Nevirapin ve efavirenzin eş zamanlı kullanılması ile ek bir yarar sağlanmadığı ve her bir ilacın tek tek kullanımı ile ortaya çıkanlara göre daha fazla advers olay görülmesine neden olduğu için, bu ilaçların eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Günde iki kez nevirapin verilen hastaların %20'si ve efavirenz verilen hastaların %18'inde en az bir evre 3 ya da 4 klinik advers olay gelişmiştir. 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 çıkmıştır. Karaciğere ilişkin en az bir evre 3 ya da 4 laboratuvar toksisitesi gösteren hastaların oranı, günde iki kez nevirapin uygulanan grupta %8,3 ve efavirenz grubunda %4,5 olmuştur. 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 uygulanan grupta %6,7 ve %20, efavirenz grubunda ise %5,6 ve %11,1 bulunmuştur.

2NN üç yıllık takip çalışması

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

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 istenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları (tedavi başarısızlığı gösteren hastaların yüzdesi), ikincil sonlanım noktaları ve aynı zamanda temel tedavi, orijinal 2NN çalışmasıyla benzer niteliktedir.

Bu çalışmada, VIRAMUNE'a karşı en az üç yıl süreyle kalıcı bir yanıtın varlığı belgelendirilmiş ve günde iki kez 200 mg VIRAMUNE uygulanması ile efavirenz uygulanmasının tedavi başarısızlığı yönünden %10 aralığı içinde eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Birincil (p=0,92) ve ikincil sonlanım noktalarının her ikisi de, efavirenz ve günde iki kez VIRAMUNE 200 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tedavi deneyimi olan hastalardaki çalışmalar

NEFA çalışması

NEFA çalışması, proteaz inhibitörü (PI) bazlı bir rejimden VIRAMUNE, efavirenz ya da abakavire geçiş yapan, 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'a (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 hasta randomize edilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası ölüm, edinilmiş immün yetmezlik sendromuna progresyon, ya da HIV-1 RNA düzeylerinde mililitre başına 200 kopya ya da daha fazlasına artıştır.

12. ayda, sonlanım noktasına ulaşma ihtimaline yönelik Kaplan-Meier tahminleri, VIRAMUNE grubunda %10, efavirenz grubunda %6 ve abakavir grubunda %13 olmuştur (p=0,1, tedavi amaçlı analize göre).

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 düşüktür. Abakavir grubunda (9 hasta, ya da %6), nevirapin grubu (26 hasta, ya da %17) ya da efavirenz grubuna (27 hasta, veya %17) göre, anlamlı derecede daha düşük sayıda hastada advers olaylar nedeniyle ilaca son verilmiştir.

Perinatal bulaşma

VIRAMUNE'un perinatal bulaşma açısından kullanımını incelemek üzere çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların en önemlisi HIVNET 012'dir. Bu çalışmada, tek doz nevirapin kullanılan VIRAMUNE grubunda (%13,1 (n=310)), ultra-kısa zidovudin grubuna kıyasla (%25,1 (n=308)) virüs geçişinde anlamlı bir azalma olduğu ortaya konulmuştur (p=0,00063). VIRAMUNE monoterapisi NNRTI direnci gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Anneler ya da bebeklerde tek doz nevirapin kullanılması, bu hastalarda 6 ay içinde nevirapin içeren bir HIV tedavi rejimi başlatılması halinde, etkililiğin azalmasına 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 etkili başka antiretroviral ilaçlar ile kombine edilmelidir (uluslararası kabul gören kılavuzlarda önerildiği şekilde).

Bu verilerin Avrupa popülasyonlarındaki klinik önemi belirlenmemiştir. Ayrıca, VIRAMUNE vertikal HIV-1 enfeksiyonu 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 grupları ile yapılan tedavinin, antiretroviral tedavi almamış pediyatrik hastalarda iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu 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 etkili olmuştur. 48 haftalık bu çalışmada, her iki doz grubunda da beklenmeyen bir güvenilirlik bulgusuna rastlanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

VIRAMUNE tablet ve oral süspansiyonun karşılaştırılabilir bir biyoyararlanıma sahip olduğu ve 200 mg'a kadar dozlarda 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 bulunmuştur. Tek doz 200 mg'dan sonra 4. saatte ulaşılan nevirapin doruk plazma konsantrasyonu 2 ± 0,4 mikrogram/ml (7,5 mikromolar) olmuştur.

Çoklu doz uygulamalarından sonra, nevirapinin pik konsantrasyonları, 200–400 mg/gün doz aralığında doğrusal olarak artar. HIV enfeksiyonlu 20 hastanın literatürde bildirilen verileri, 200 mg nevirapin bid almakta olan hastalarda kararlı durumda C_{maks} düzeyinin 5,74 mikrogram/ml (5-7,44), C_{min} düzeyinin 3,73 mikrogram/ml (3,2-5,08) ve EAA değerinin 109 saat•mikrogram/ml (96-143,5) olduğunu göstermektedir. Diğer yayınlanmış veriler bu sonuçları desteklemektedir. Uzun dönemli etkililiğin en yüksek olasılıkla, nevirapin dip konsantrasyon değerlerinin 3,5 mikrogram/ml'nin üzerinde olduğu hastalarda ortaya çıktığı görülmektedir.

Dağılım:

Nevirapin lipofiliktir ve esasen fizyolojik pH düzeyinde iyonize değildir. 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 konsantrasyonları (n=6), plazma konsantrasyonlarının %45'i

(±%5) oranında bulunmuştur; bu oran yaklaşık olarak, plazma proteinlerine bağlı olmayan 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 hidrosillenmiş 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 uygulaması ile kararlı durum elde edilmiş ve bunun ardından verilen tek doz 50 mg ¹⁴C-nevirapin dozunun yaklaşık %91,4 ± 10,5'i geri kazanılmıştır. 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, hidrosillenmiş metabolitlerinin glukuronid konjüгатları oluşturmaktadır. Sitokrom P450 metabolizması, glukuronat konjüгasyonu, ve glukuronize metabolitlerin idrar yolu ile atılımı, nevirapinin insanlardaki primer biyotransformasyon ve eliminasyon yolunu oluşturmaktadır. İdrardaki radyoaktivitenin yalnızca küçük bir miktarı (<%5); (toplam dozun <%3 temsil ediyor) ana bileşiğe aittir; bu nedenle, renal atılım ana bileşiğin eliminasyonunda çok az rol oynamaktadır.

Eliminasyon:

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 görünür 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 çoklu 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

Cinsiyet ve daha yaşlı kişiler :

Çok-uluslu 2NN çalışmasında, aralarında 391 kadının yer aldığı 1.077 hasta üzerinde bir populasyon farmakokinetiği alt-çalışması yürütülmüştür. Kadın hastalardaki nevirapin klerensi, erkek hastalardakinden %13,8 daha düşük bulunmuştur ancak bu farklılığın klinik önem taşıdığı düşünülmemektedir. Vücut ağırlığı veya vücut kütle indeksi (VKİ) nevirapin klerensi üzerinde etkili olmadığından, cinsiyetin etkisi vücut büyüklüğü ile açıklanamaz. HIV-1 enfeksiyonlu erişkinlerde nevirapin farmakokinetiği, yaş ile (sınırlar 19-68) ya da ırklara göre (Siyah ırktan olanlar, İspanyol kökenliler veya Beyazlar) değişmemektedir. Nevirapin 65 yaşın üzerindeki hastalarda özel olarak araştırılmamıştır.

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 maruziyet

süresinde, nevirapin EAA değerlerinde %43,5 oranında azalma görülmüştür. Aynı zamanda plazmada, nevirapinin hidroksi-metabolitlerinde birikim söz konusudur. Bu sonuçlar nevirapin tedavisinin, her diyaliz seansından sonra ek bir 200 mg VIRAMUNE dozuyla desteklenmesinin, diyalizin nevirapin klerensi üzerindeki etkilerini gidermede yararlı olacağını düşündürmektedir. Bunun dışında $CL_{cr} \geq 20$ 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 yapılmıştır.

İncelenen hastalara, farmakokinetik örneklemeden en az 6 hafta öncesinden beri günde iki kez VIRAMUNE 200 mg içeren bir antiretroviral tedavi uygulanmıştır ve medyan tedavi süresi 3,4 yıldır. Bu çalışmada, nevirapinin ve beş oksidatif metabolitin çoklu-doza farmakokinetik dispozyyonları değişmemiştir.

Ancak, karaciğer fibrozisli bu hastaların yaklaşık %15'inde nevirapinin dip konsantrasyon değerleri 9.000 ng/ml'nin üzerindedir (olağan ortalama dip konsantrasyon 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, asiti olan bir Child-Pugh B hastasında nevirapinin EAA değerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir; Bu durum, karaciğer fonksiyonları kötüleşen ve asiti 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 özellikleri 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 tedavi almamış 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 yıl) 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 sonuçlanmıştır. Ayrıca, gözlenen çukur nevirapin konsantrasyonları iki yöntem arasında karşılaştırılabilir düzeydedir.

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 içinde bulunmuştur, ancak özellikle yaşamın ikinci ayında olmak üzere, hastalar arasında daha büyük bir değişkenlik gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz (monohidrat şeklinde) (sığır kaynaklı)
Povidon K 25
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

VIRAMUNE'un raf ömrü 48 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki 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 ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15
34394 Şişli / 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