ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come anidro).

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 318 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, ovali, biconvesse. Una faccia riporta in rilievo il codice "54 193", con una linea d'incisione singola che separa il "54" ed il "193". Sulla faccia opposta è impresso il logo dell'azienda. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Viramune è indicato in associazione con altri medicinali anti-retrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafo 4.2).

La maggiore parte dell'esperienza con Viramune è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva a Viramune si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Viramune deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Pazienti di età non inferiore a 16 anni
La dose raccomandata di Viramune è di una compressa da 200 mg al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria in quanto è stato dimostrato che così si riduce la frequenza delle eruzioni cutanee), e, in seguito, di una compressa da 200 mg due volte al giorno, in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali.

Se il paziente realizza di aver saltato una dose nelle 8 ore successive al momento previsto per l'assunzione, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se sono trascorse più di 8 ore, il paziente deve solo assumere la dose successiva all'ora stabilita.

Considerazioni per la gestione del dosaggio
I pazienti che manifestano eruzioni cutanee durante i 14 giorni della fase di induzione con la dose di 200 mg/die non devono aumentare la dose di Viramune fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un

trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con nevirapina per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione, in accordo allo schema posologico consigliato, seguendo la fase di induzione per due settimane.

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione di Viramune (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Nevirapina non è stata specificatamente studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

Insufficienza renale
Per i pazienti con disfunzione renale che richieda dialisi, si raccomanda un'ulteriore dose di 200 mg di nevirapina, successiva ad ogni trattamento di dialisi. I pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non necessitano di un aggiustamento posologico, vedere paragrafo 5.2.

Insufficienza epatica
Nevirapina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un aggiustamento posologico per i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
Seguendo lo schema posologico sopra descritto Viramune 200 mg compresse è consigliabile per bambini più grandi, in particolar modo adolescenti di età inferiore a 16 anni il cui peso corporeo è maggiore di 50 kg o la cui superficie corporea è superiore a 1,25 m^2 in accordo alla formula di Mosteller. Per i ragazzi in questa fascia di età il cui peso è minore di 50 kg o la cui superficie corporea è inferiore a 1,25 m^2, è disponibile la forma farmaceutica sospensione orale, che può essere dosata secondo il peso corporeo o la superficie corporea (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Viramune sospensione orale).

Bambini di età inferiore a tre anni

Per i pazienti di età inferiore a 3 anni e per tutti gli altri gruppi di età, è disponibile una sospensione orale a rilascio immediato (fare riferimento al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Modo di somministrazione
Le compresse devono essere assunte con del liquido e non devono essere né frantumate, né masticate. Viramune può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN.

Risomministrazione a pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata, (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum)* per il potenziale rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Viramune deve essere utilizzato esclusivamente in associazione con almeno altri due medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Viramune non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale, poiché gli antiretrovirali in monoterapia determinano resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti per evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di reazioni epatiche e cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4+ (> 250/mm^3 in adulti di sesso femminile e > 400/mm^3 in adulti di sesso maschile), sono associati a un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di HIV-1 è rilevabile – HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non, maggiormente in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/mL o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 o in adulti di sesso maschile con conta di CD4+ superiore a 400 cellule/mm^3 con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se il beneficio atteso non supera il rischio.
In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, gravi reazioni cutanee o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa successivamente a gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Lo schema posologico deve essere rigorosamente rispettato, specialmente nei primi 14 giorni della fase di induzione (vedere paragrafo 4.2).

<u>Reazioni cutanee</u>

In pazienti trattati con nevirapina, si sono verificate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusi alcuni casi fatali, principalmente durante le prime 6 settimane di terapia. Queste hanno incluso casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. I pazienti devono essere attentamente controllati durante le prime 18 settimane di trattamento. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente controllati. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano un'eruzione cutanea grave o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici (quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato), incluso la sindrome Stevens-Johnson, o necrolisi epidermica tossica. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da eruzione cutanea con sintomi sistemici, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale) vedere paragrafo 4.4.

La somministrazione di nevirapina a dosi superiori a quelle consigliate potrebbe aumentare la frequenza e la gravità di reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione di Viramune) non riduce l'incidenza dell'eruzione cutanea associata a nevirapina, e può essere associato ad un aumento nell'incidenza e gravità dell'eruzione cutanea durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati evidenziati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee quali la non osservanza della dose iniziale di 200 mg al giorno durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali ed il consulto medico. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, indipendentemente dall'assunzione di nevirapina.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea. E che devono tempestivamente informare il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea, evitando ritardi tra l'inizio dei sintomi e la consultazione medica. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea associati a nevirapina si verifica entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia. È durante questo periodo, che l'insorgenza di eruzioni cutanee deve essere attentamente monitorata nei pazienti. I pazienti devono, inoltre, essere informati che, in caso di manifestazione cutanea durante le 2 settimane del periodo di induzione, non si deve procedere all'aumento della dose fino a completa risoluzione dei segni clinici. Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

Ogni paziente che manifesti grave eruzione cutanea o eruzione associata a sintomi sistemici quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. In questi pazienti nevirapina non deve essere risomministrata.

Se i pazienti presentano una sospetta eruzione cutanea associata a nevirapina, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. Pazienti con incrementi da moderati a gravi (AST o ALT> 5 ULN) devono interrompere definitivamente il trattamento con nevirapina.

Nel caso si verifichi ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, nevirapina deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere paragrafo 4.3).

<u>Reazioni epatiche</u>

Nei pazienti trattati con nevirapina, si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto monitoraggio. Il rischio di reazioni epatiche è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Comunque il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'aumento dei livelli di AST o ALT > 2,5 ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di eventi avversi epatici durante la terapia antiretrovirale, incluso con regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4+ elevata all'inizio del trattamento con nevirapina in pazienti naïve al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico.
Le donne corrono un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a rash cutaneo (5,8% verso 2,2%). Pazienti di entrambi i sessi naïve al

trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4+ più elevata all'inizio della terapia con nevirapina sono esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. In un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/mL o superiore, le donne con conta di CD4+ > 250 cellule/mm^3 presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4+ < 250 cellule/mm^3 (11,0% verso 0,9%). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e conta di CD4+ > 400 cellule/mm^3 (6,3% verso 1,2% degli uomini con conta di CD4+ < 400 cellule/mm^3). L'incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia dei CD4+ non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè <50 copie/mL).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori espressioni di tossicità di nevirapina e richiedono uno stretto controllo durante le prime 18 settimane. Devono essere informati di sospendere la terapia con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica che includa test di funzionalità epatica in caso sorgano sintomi indicativi di epatite.

Monitoraggio epatico

Prima di iniziare la terapia con nevirapina e a intervalli regolari devono essere effettuati esami clinici di laboratorio che includano test di funzionalità epatica.

Anomalie dei test di funzionalità epatica sono state riportate con nevirapina, alcune nelle prime settimane di terapia.

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici dei livelli di GGT non costituiscono una controindicazione al proseguimento della terapia.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio epatico deve essere effettuato se il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

Nel caso AST o ALT ≥ 2,5 ULN prima o durante il trattamento, i test epatici devono essere controllati con maggiore frequenza durante regolari visite cliniche. Nevirapina non deve essere somministrata a pazienti con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN (vedere paragrafo 4.3).

I medici ed i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o iperestesia epatica. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verifichino questi eventi.

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, rash cutaneo, sintomi costituzionali o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di 200 mg/die per 14 giorni seguita dalla dose di 400 mg/die. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

Nel caso si verifichi epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero E da alterazioni dei dati di laboratorio (quali anomalie del test di funzionalità epatica moderate o gravi (escluso GGT)), nevirapina deve essere sospesa in modo permanente. Viramune non deve essere risomministrato ai pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di epatite clinica causata dalla nevirapina.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di Viramune non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Viramune è controindicato nei pazienti con gravi compromissioni epatiche (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: Epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata riportata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di Viramune in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso di Viramune nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico, soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto tale impiego è decisamente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infettati da HIV-1; i pazienti possono continuare a manifestare le patologie associate all'infezione da HIV-1 in fase avanzata, incluse le infezioni opportunistiche.

Nelle donne che assumono Viramune non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), dal momento che la nevirapina potrebbe determinare una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Per questa ragione, e per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV, si raccomandano contraccettivi di barriera (per esempio preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale durante la somministrazione di nevirapina, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

Peso e parametri metabolici:
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, nei pazienti trattati con Viramune si è osservato un aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia in assenza di studi specifici l'impatto clinico di questi dati non è noto. In aggiunta Viramune non ha mostrato influenza sul metabolismo del glucosio.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da Pneumocystis jirovecii. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti prodotti con Viramune: efavirenz, ketoconazolo, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in associazione con cobicistat), atazanavir (in associazione con ritonavir), fosamprenavir (se non co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

Lattosio: Viramune compresse contiene 636 mg di lattosio per dose massima giornaliera raccomandata.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nevirapina è un induttore degli isoenzimi CYP3A e potenzialmente del CYP2B6, con la massima induzione entro le 2-4 settimane dall'inizio della terapia a dosi multiple.

La contemporanea somministrazione di nevirapina può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei composti metabolizzati tramite questi isoenzimi. Si raccomanda un attento controllo dell'efficacia terapeutica dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450, quando somministrati in associazione a nevirapina.

L'assorbimento di nevirapina non è alterato dal cibo, antiacidi o medicinali che sono formulati con un agente tampone alcalino.

I dati di interazione, quando disponibili, sono presentati come media geometrica con un intervallo di confidenza del 90% (IC 90%). ND = Non Determinato, ↑ = Aumento, ↓ = Calo, ↔ = Nessun effetto.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
ANTIRETROVIRALI		
NRTIs		
Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C_{min} ND Didanosina C_{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Emtricitabina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Abacavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina.	Lamivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Stavudina 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C_{min} ND Stavudina C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immodificati.	Stavudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immodificati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-somministrazione di efavirenz e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN, vedere paragrafo 5.1).
Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg</u>: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{max} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{min} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg bid	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1 400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Viramune non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)	Fosamprenavir/ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.

	Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	<u>Pazienti adulti</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg (5 capsule ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con il cibo è raccomandato in associazione con Viramune. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Viramune quando co-somministrato con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m^2 BID	<u>Pazienti pediatrici</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Per i bambini, un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m^2 due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Viramune, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C_{min} di TPV.	Tipranavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		
Enfuvirtide	A causa del percorso metabolico non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide nevirapina.	Enfuvirtide e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici	Maraviroc e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.

	Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti.	
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Viramune.	La co-somministrazione di Viramune con elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. A causa del percorso metabolico di raltegravir non sono attese interazioni.	Raltegravir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici.	L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della claritromicina ha un'attività ridotta contro il *complesso intracellulare del Mycobacterium avium* l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,098-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) È stato riportato un aumento della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici, clinicamente non rilevante.	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Viramune. Rifabutina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia a causa dell'elevata variabilità interpersonale in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla rifabutina, tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)	La co-somministrazione di rifampicina e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). I medici che

	Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	utilizzano un regime con Viramune e che devono trattare pazienti infetti anche da tubercolosi, possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione a Viramune, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13 Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di co-somministrazione di questi due agenti.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa.	Adefovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Entecavir	Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Entecavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati)	Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Gli interferoni e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Ribavirina	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1), ciò	Ribavirina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.

	non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	
Telbivudina	Telbivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Telbivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		
Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarina	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarina è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	La co-somministrazione di Viramune non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA. DMPA e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinil estradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di controllo delle nascite in donne che assumono Viramune (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con Viramune.
Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} NR NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadone C_{min} ND Metadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	I pazienti in terapia con metadone, che iniziano il trattamento con Viramune, devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza.

PREPARATI DI ERBE MEDICINALI		
Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati di erbe medicinali a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum)*. Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del farmaco, causata dall'erba di S. Giovanni.	Prodotti a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni e Viramune non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. Il dosaggio di Viramune può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

Altre informazioni:

Metaboliti della nevirapina: Studi condotti impiegando microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina non viene influenzata dalla presenza di dapsone, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Il ketoconazolo e l'eritromicina inibiscono significativamente la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne potenzialmente fertili non devono utilizzare i contraccettivi orali come unico metodo anticoncezionale, poiché nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati al momento disponibili su donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o di tossicità sul feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. Si deve prescrivere con cautela nevirapina a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente in donne con una conta di cellule CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 e con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma (50 o più copie/mL), queste valutazioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza evidenze per confermare che l'assenza di aumento di rischio di tossicità, riscontrata in donne pre-trattate che iniziavano il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/mL di HIV-1 nel plasma) e conta CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati specifici per questi aspetti escludevano le donne in gravidanza e le stesse erano poco rappresentate negli studi di coorte e nelle meta-analisi.

Allattamento
Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità
Negli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state riportate evidenze di fertilità compromessa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi specifici relativi alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con nevirapina possono sviluppare effetti indesiderati come sensazione di affaticamento. Pertanto si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse correlate alla terapia con Viramune più frequentemente riportate, in tutti gli studi clinici, sono eruzione cutanea, reazioni allergiche, epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, debolezza, febbre, cefalea e mialgia.

L'esperienza clinica acquisita successiva alla commercializzazione di Viramune ha mostrato che le reazioni avverse più gravi sono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzione cutanea con sintomi costituzionali, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Sono state riportate le seguenti reazioni avverse la cui causa può essere correlata alla somministrazione di Viramune. La stima della frequenza si basa su dati raccolti da vari studi clinici per reazioni avverse considerate correlate al trattamento con Viramune.

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune	granulocitopenia
Non comune	anemia

Disturbi del sistema immunitario

Comune	ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria)
Non comune	reazione anafilattica
Raro	reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici

Patologie del sistema nervoso

Comune	cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune	nausea, vomito, dolore addominale, diarrea

Patologie epatobiliari

Comune	epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (1,9%)
Non comune	ittero
Raro	epatite fulminante (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune	rash (12,5%)

Non comune	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,2%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune	artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune	piressia, debolezza

Esami diagnostici

Comune	alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia)
Non comune	calo dei livelli di fosforo nel sangue, aumento della pressione arteriosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nello studio 1100.1090, da cui sono pervenuti la maggior parte degli eventi avversi correlati (n = 28), nei pazienti trattati con placebo si è riscontrata una maggiore incidenza di episodi di granulocitopenia (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con nevirapina (2,5%).

La reazione anafilattica è stata identificata durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione, ma non durante gli studi clinici randomizzati, controllati. La frequenza è stata stimata da un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a nevirapina in studi clinici randomizzati, controllati (n = 2 718).

Il calo dei livelli di fosforo nel sangue e l'aumento della pressione arteriosa sono stati osservati negli studi clinici che prevedevano la co-somministrazione di tenofovir/emtricitabina.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Quando nevirapina è stata utilizzata in associazione con altri agenti antiretrovirali sono state anche riportate le seguenti reazioni avverse: pancreatite, neuropatia periferica e trombocitopenia. Queste reazioni avverse sono comunemente associate con altri agenti antiretrovirali e possono verificarsi quando nevirapina è utilizzata in associazione ad altri agenti; ad ogni modo è improbabile che queste reazioni avverse siano dovute al trattamento con nevirapina. Raramente sono state riportate sindromi di insufficienza epatica-renale.

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è rappresentata da rash, che negli studi controllati si è manifestato nel 12,5% dei pazienti trattati con Viramune.

Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state riportate ipersensibilità (reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni

cutanee isolate o nell'ambito della reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia associate a compromissioni viscerali quali, epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

Nei pazienti trattati con nevirapina, sono state osservate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea grave si sono verificati entro le prime 6 settimane di trattamento e per alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione; per un paziente si è dovuto ricorrere ad un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.4).

Apparato epato-biliare

Aumenti nei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFTs), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, rappresentano le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero. Casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa l'epatite fulminante fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con nevirapina. Il migliore fattore predittivo di un evento epatico grave è il riscontro di alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto controllo (vedere paragrafo 4.4.).

Popolazione pediatrica
Sulla base dei dati di uno studio clinico condotto su 361 pazienti in età pediatrica la maggior parte dei quali trattata con ZVD o/e ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina erano simili a quelli osservati negli adulti. La granulocitopenia è stata osservata più frequentemente nei bambini. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al farmaco si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nello ACTG 245, uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, la frequenza di granulocitopenia grave correlata al farmaco è stata di 5/305 (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di transizione Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di Viramune a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6 000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, debolezza, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

É stato riportato un caso di sovradosaggio massivo, accidentale in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. É stata osservata neutropenia lieve isolata e iperlactatemia, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era nella norma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, non nucleosidi inibitori della transcrittasi inversa, codice ATC J05AG01.

Meccanismo d'azione

La nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1. La nevirapina è un inibitore non competitivo della transcriptasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla transcriptasi inversa HIV-2 o sulle DNA polimerasi eucariotiche α, β, γ, o δ.

Attività antivirale *in vitro*

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC_{50} (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM, contro gruppi di isolati M HIV-1 da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2 923 isolati clinici soprattutto di subtipo B HIV-1, il valore mediano di EC_{50} era pari a 90 nM. Valori simili di EC_{50} sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati di gruppi O HIV-1 e HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5) additiva all'attività antagonista dell'inibitore della proteasi ritonavir o dell'inibitore di fusione enfuvirtide. Nevirapina ha mostrato un'azione additiva all'attività sinergica anti-HIV-1 in associazione con gli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir and tipranavir, e gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir and zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è antagonizzata dal farmaco anti-HBV adefovir e dal farmaco anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistenza

Ceppi virali HIV-1 con ridotta suscettibilità alla nevirapina (da 100 a 250 volte), possono riprodursi in coltura cellulare. L'analisi genotipica ha evidenziato la comparsa di mutazioni nei geni Y181C e/o V106A della RT virale in funzione del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina in coltura cellulare non era alterato quando la selezione includeva nevirapina in associazione a altri NNRTI.

L'analisi genotipica di isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che erano in fallimento virologico (n = 71) trattati con nevirapina una volta al giorno (n = 25) o due volte al giorno (n = 46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane evidenziava che, rispettivamente, gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano una o più delle seguenti sostituzioni associate alla resistenza agli NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistenza crociata

In vitro è stata osservata una rapida insorgenza di ceppi di HIV con resistenza crociata agli inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI). Resistenza crociata a efavirenz è attesa dopo fallimento virologico a nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, un regime terapeutico con etravirina può essere prescritto successivamente. Resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi o inibitoti dell'entrata è improbabile a causa dei diversi enzimi coinvolti. Analogamente il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è ridotto poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla transcriptasi inversa.

Risultati clinici

Viramune è stato studiato sia in pazienti non sottoposti a precedenti terapie che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi in pazienti naïve al trattamento

Studio 2NN

Lo studio 2NN, doppio non nucleosidico, era uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, prospettico che confrontava gli NNRTI nevirapina ed efavirenz o entrambi somministrati in associazione.

Milleduecentosedici pazienti naïve alla terapia antivirale, con HIV-1 RNA plasmatico basale > 5 000 copie/mL erano assegnati al trattamento con Viramune 400 mg una volta al giorno, Viramune 200 mg due volte al giorno, efavirenz 600 mg una volta al giorno o Viramune (400 mg) e efavirenz (800 mg) una volta al giorno, più stavudina e lamivudina per 48 settimane.
L'endpoint primario, fallimento del trattamento, era definito come riduzione dell'HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 1 $\log_{10}$ nelle prime 12 settimane di trattamento, o due misurazioni consecutive di più di 50 copie/mL dalla settimana 24 in poi, o progressione della malattia.

L'età mediana era di 34 anni e circa il 64% dei pazienti erano maschi, la conta mediana delle cellule CD4+ era rispettivamente pari a 170 e 190 cellule per mm^3 nei gruppi trattati con Viramune due volte al giorno e efavirenz. Non c'erano differenze significative delle caratteristiche demografiche e basali tra i bracci di trattamento.

Il confronto primario di efficacia era tra i gruppi in trattamento con Viramune somministrato due volte al giorno ed efavirenz.

Il regime terapeutico con nevirapina due volte al giorno e il regime terapeutico con efavirenz non erano significativamente differenti (p = 0,091) in termini di efficacia misurata come fallimento del trattamento, o ogni componente di fallimento del trattamento incluso il fallimento virologico.
L'uso simultaneo di nevirapina (400 mg) più efavirenz (800 mg) era associato alla più alta frequenza di eventi avversi clinici e alla più alta percentuale di fallimento del trattamento (53,1%). Poiché l'uso associato di nevirapina ed efavirenz non aggiungeva un'ulteriore efficacia e causava un maggior numero di eventi avversi rispetto al trattamento con il singolo medicinale, questo regime terapeutico non è raccomandato.
Il 20% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con nevirapina due volte al giorno e il 18% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con efavirenz avevano almeno un evento avverso clinico di grado 3 o 4. Epatite clinica, riportata come evento avverso clinico, si è verificata in 10 (2,6%) e 2 (0,5%) pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno e nel gruppo trattato con efavirenz. La percentuale di pazienti con almeno una tossicità dei parametri di laboratorio correlati al fegato, di grado 3 o 4 era 8,3% per nevirapina due volte al giorno e 4,5% per efavirenz. Tra questi pazienti, le percentuali di coinfetti con il virus dell'epatite B o C erano 6,7% e 20,0% nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno, 5,6% e 11,1% nel gruppo trattato con efavirenz.

Studio di follow-up di tre anni a 2NN

È uno studio multicentrico, retrospettivo che ha confrontato l'efficacia antivirale a 3 anni di Viramune e efavirenz in associazione con stavudina e lamivudina dalla settimana 49 alla settimana 144 di trattamento nei pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN.
Ai pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN ed erano ancora in follow-up attivo presso il centro alla settimana 48 alla chiusura dello studio, era stato chiesto di partecipare allo studio di follow-up. Gli endpoint primari (percentuale di pazienti con fallimento del trattamento) e secondari dello studio come anche la terapia di base erano analoghi a quelli dello studio 2NN originale.

In questo studio è stata documentata una risposta duratura al trattamento con Viramune per almeno tre anni e all'interno di un intervallo del 10%, l'equivalenza tra Viramune 200 mg due volte al giorno e efavirenz in termini di fallimento del trattamento. Sia gli endpoint primari (p = 0,92) che gli endpoint secondari non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa fra efavirenz e Viramune 200 mg due volte al giorno.

Studi in pazienti già trattati in precedenza

Studio NEFA

Lo studio NEFA è uno studio controllato, prospettico, randomizzato che valutava le opzioni terapeutiche per i pazienti, con carica virale non rilevabile, che sostituivano una terapia con inibitori della proteasi (PI) con Viramune o efavirenz o abacavir.
Secondo il disegno dello studio 460 adulti in trattamento con almeno un PI e due inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa e con una carica virale inferiore a 200 c/mL da almeno sei mesi, venivano randomizzati a ricevere Viramune (155 pazienti), efavirenz (156) o abacavir (149).
Gli endpoint primari dello studio erano la morte, la progressione della sindrome da immunodeficienza acquisita e l'aumento dei livelli di HIV-1 RNA a > 200 copie per millilitro.

A 12 mesi, le stime di Kaplan–Meier sulla probabilità di raggiungere l'endpoint erano del 10% nel gruppo di Viramune, del 6% nel gruppo di efavirenz e del 13% nel gruppo di abacavir (P = 0,10 secondo l'analisi intention-to-treat).

L'incidenza globale degli eventi avversi era significativamente più bassa (61 pazienti, o 41%) nel gruppo trattato con abacavir che nel gruppo trattato con nevirapina (83 pazienti, o 54%) o in quello trattato con efavirenz (89 pazienti, o 57%). Significativamente meno pazienti nel gruppo trattato con abacavir (9 pazienti, o 6%) che nel gruppo trattato con nevirapina (26 pazienti, o 17%) o nel gruppo trattato con efavirenz (27 pazienti, o 17%) hanno sospeso il medicinale in studio a causa di eventi avversi.

Trasmissione perinatale

Sono stati condotti numerosi studi per valutare l'uso di Viramune nella trasmissione perinatale, il più rilevante dei quali è il HIVNET 012. Questo studio ha dimostrato una significativa riduzione della trasmissione utilizzando una dose singola di nevirapina (13,1% (n = 310) nel gruppo trattato con Viramune, rispetto a 25,1% (n = 308) nel gruppo sottoposto a trattamento ultra-breve con zidovudina (p = 0,00063)). La monoterapia con Viramune è stata associata con lo sviluppo di resistenza ai NNRTI. La somministrazione della dose singola di nevirapina nelle madri o nei neonati può portare ad efficacia ridotta se questi pazienti sono sottoposti entro i 6 mesi successivi ad un regime di trattamento per l'HIV che preveda nevirapina. L'associazione di altri antiretrovirali con la dose singola di nevirapina può attenuare l'insorgenza di resistenza alla nevirapina. Ove siano accessibili altri medicinali antiretrovirali, il regime con dose singola di Viramune deve essere associato ad ulteriori medicinali antiretrovirali efficaci (come raccomandato dalle linee guida internazionalmente riconosciute).

La rilevanza clinica di questi dati sulla popolazione Europea non è nota. Inoltre, nel caso Viramune venga utilizzato in dose singola per prevenire la trasmissione verticale dell'infezione HIV-1, il rischio di epatotossicità nella madre e nel bambino non può essere escluso.

Popolazione pediatrica
I risultati dell'analisi alla settimana 48 dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che nevirapina è ben tollerata ed efficace nel trattamento dei pazienti pediatrici che hanno assunto il farmaco secondo due diverse posologie: un gruppo ha assunto la dose di 4/7 mg/kg, e un gruppo la dose di 150 mg/m^2. In entrambi i gruppi è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ alla settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In questo studio a 48 settimane in entrambi i gruppi non sono stati osservati risultati inattesi relativi alla sicurezza del prodotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stato dimostrato che Viramune compresse e sospensione orale hanno una biodisponibilità simile e sono quindi intercambiabili fino a dosi di 200 mg.

Assorbimento: In seguito a somministrazione orale nei volontari sani e nei pazienti adulti affetti da infezione da HIV-1, nevirapina viene rapidamente assorbita (> 90%). La biodisponibilità assoluta, determinata in 12 volontari sani adulti in seguito a somministrazione in dose singola, è risultata del 93 ± 9% (media DS) per le compresse da 50 mg e del 91 ± 8% per la soluzione orale. Entro 4 ore dalla somministrazione di una dose singola di 200 mg è stato ottenuto un picco di concentrazione plasmatica di 2 ± 0,4 µg/mL (7,5 µM). In seguito a somministrazioni ripetute si nota che le concentrazioni di picco aumentano linearmente per dosi comprese tra 200 e 400 mg/die. Dati riportati in letteratura relativi a 20 pazienti affetti da infezione da HIV, trattati con 200 mg di nevirapina bid, suggeriscono allo steady state una C_{max} di 5,74 µg/mL (5,00-7,44) e una C_{min} di 3,73 µg/mL (3,20-5,08) con un AUC di 109,0 h*µg/mL (96,0-143,5). Altri dati pubblicati sostengono queste conclusioni. L'efficacia a lungo termine sembra essere più probabile in quei pazienti in cui i livelli minimi di nevirapina sono superiori a 3,5 µg/mL.

Distribuzione: La nevirapina è lipofila e praticamente indissociata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa nei volontari sani adulti, il volume di distribuzione (Vdss) della nevirapina è risultato di 1,21 ± 0,09 l/kg, indice dell'ampia distribuzione della nevirapina nell'uomo. La nevirapina attraversa rapidamente la placenta e si ritrova nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e 10 µg/mL, la nevirapina si lega per il 60% circa alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n = 6) sono risultate pari al 45% (± 5%) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde circa alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione: Studi *in vivo* nell'uomo e studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che la nevirapina subisce ampiamente la biotrasformazione ossidativa da parte del citocromo P450, con formazione di diversi metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo della nevirapina è mediato principalmente dagli isoenzimi del citocromo P450 della famiglia CYP3A, benché altri isoenzimi possano avere un ruolo secondario. In uno studio sull'escrezione mediante bilancio di massa in 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo steady-state e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina-C^{14}, è stato individuato circa il 91,4 ± 10,5% della dose radiomarcata, di cui l'81,3 ± 11,1% nelle urine, che rappresentano la principale via di eliminazione, e il 10,1 ± 1,5% nelle feci. Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80% è rappresentata dai coniugati glucuronici dei metaboliti idrossilati. Pertanto la metabolizzazione ad opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione nell'uomo. Solo una piccola frazione (< 5%) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3% della dose totale) è rappresentata dal farmaco tal quale, quindi l'escrezione renale svolge un ruolo secondario nell'eliminazione del principio attivo.

È dimostrato che la nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici citocromo P450 dipendenti. La farmacocinetica dell'autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio nella clearance orale apparente della nevirapina che va da 1,5 a 2 volte quando si passa da una singola dose a 2 o 4 settimane, rispettivamente, di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una riduzione dell'emivita nell'ultima fase di eliminazione della nevirapina dal plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25-30 ore in seguito al trattamento a dosi ripetute di 200-400 mg al giorno.

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina è stata paragonata in 23 pazienti con disfunzione renale sia lieve (50 ≤ CLcr < 80 mL/min), sia moderata (30 ≤ CLcr < 50 mL/min), che grave (CLcr < 30 mL/min), insufficienza renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale (CLcr > 80 mL/min).

L'insufficienza renale (lieve, moderata, grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina con una dose addizionale di 200 mg di Viramune in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina.

Insufficienza epatica: è stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore di compromissione epatica, così suddivisi
compromissione lieve (n = 17; punteggio 1-2 della scala di Ishak),
compromissione moderata (n = 20; punteggio 3-4 della scala di Ishak),
o compromissione grave (n = 9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio assumevano Viramune 200 mg due volte al giorno per almeno 6 settimane, prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio l'andamento farmacocinetico della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di nevirapina a valle superiori a 9 000 ng/mL (2 volte superiori il valore medio usuale). I pazienti con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta del farmaco.

Uno studio di farmacocinetica effettuato in pazienti negativi all'HIV, con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), trattati con dose singola di 200 mg di nevirapina, ha evidenziato un significativo aumento dell'AUC della nevirapina in un paziente Child-Pugh-B con ascite, suggerendo che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico. Poiché nevirapina a dosi multiple induce il proprio metabolismo, questo studio a dose singola può non riflettere l'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dose multipla (vedere paragrafo 4.4).

Genere e anziani
Nello studio internazionale 2NN, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1 077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo, né l'indice di massa corporea (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea. La farmacocinetica della nevirapina nei pazienti adulti infettati da HIV-1 non sembra variare con l'età (intervallo: 19-68 anni) o la razza (neri, ispanici, caucasici). Nevirapina non è stata specificamente studiata in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica
I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina in pazienti di età pediatrica derivano da due principali studi: uno studio della durata di 48 settimane condotto in Sud Africa (BI 1100.1368) su 123 pazienti positivi all'HIV-1 di età compresa tra 3 mesi e 16 anni mai sottoposti a terapia antiretrovirale e da un'analisi consolidata di cinque protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) che comprendevano 495 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 19 anni.

I dati di farmacocinetica su 33 pazienti (intervallo di età 0,77-13,7 anni), appartenenti al gruppo di campionatura intensiva, hanno dimostrato che la clearance di nevirapina aumenta con l'aumentare dell'età proporzionalmente all'incremento della superficie corporea. Dosaggi di nevirapina pari a 150 mg/m^2 BID (dopo un periodo di induzione a 150 mg/m^2 QD) hanno prodotto una media

geometrica o un valore medio a valle delle concentrazioni di nevirapina compresi tra 4 e 6 µg/mL (obiettivo derivato dai dati nell'adulto). Inoltre le concentrazioni di nevirapina a valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

L'analisi consolidata dei protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 e 403 ha consentito la valutazione di pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età (n = 17) arruolati in questi studi PACTG. Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina osservate erano comprese nell'intervallo osservato negli adulti e nella restante popolazione pediatrica, ma con maggior variabilità tra i pazienti, in particolare nel secondo mese di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità diversi da quelli osservati negli studi clinici. Negli studi di cancerogenesi, la nevirapina ha causato tumori del fegato nel topo e nel ratto. Queste evidenze sono più probabilmente dovute al fatto che la nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, piuttosto che ad un meccanismo di azione genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio (come monoidrato)
Povidone K25
Sodio amidoglicolato
Biossido di silicio colloidale
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<u>Confezione di inizio trattamento</u>
Blister in polivinilcloruro (PVC)/foglio di alluminio (blister da 7 compresse).
Astucci contenenti 2 blister (14 compresse).

<u>Confezione di mantenimento</u>
Blister in polivinilcloruro (PVC)/foglio di alluminio (blister da 10 compresse).
Astucci contenenti 6 o 12 blister (60 o 120 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/001 (60 compresse)
EU/1/97/055/003 (120 compresse)
EU/1/97/055/004 (14 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 1998
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 50 mg/5 mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contenente 10 mg di nevirapina (come emiidrato).

Ogni flacone contiene 2,4 g di nevirapina (come emiidrato) in 240 mL di Viramune sospensione orale.

Eccipienti con effetti noti
Ogni mL di sospensione orale contiene 150 mg di saccarosio, 162 mg di sorbitolo, 1,8 mg di metile paraidrossibenzoato e 0,24 mg di propile paraidrossibenzoato.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione orale di colore da bianco a quasi bianco ed omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Viramune è indicato in associazione con altri medicinali anti-retrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafo 4.2).

La maggiore parte dell'esperienza con Viramune è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva a Viramune si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Viramune deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Pazienti di età non inferiore a 16 anni
La dose di Viramune raccomandata è di 20 mL (200 mg) di sospensione orale una volta al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria in quanto è stato dimostrato che così si riduce la frequenza delle eruzioni cutanee), e, in seguito, di 20 mL (200 mg) di sospensione orale due volte al giorno, in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali.

Viramune è disponibile anche in compresse da 200 mg per i pazienti di 16 anni di età o maggiore o per bambini più grandi, particolarmente adolescenti, che pesano 50 kg o di più o la cui superficie corporea è superiore a 1,25 m^2.

Se il paziente realizza di aver saltato una dose nelle 8 ore successive al momento previsto per l'assunzione, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se sono trascorse più di 8 ore, il paziente deve solo assumere la dose successiva all'ora stabilita.

Considerazioni per la gestione del dosaggio
I pazienti che manifestino eruzioni cutanee durante i 14 giorni della fase di induzione con la dose di 200 mg die (4mg/kg/die o 150/mg/m^2/die per pazienti in età pediatrica) non devono aumentare la dose di Viramune fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con nevirapina per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione, in accordo allo schema posologico consigliato, seguendo la fase di induzione per due settimane.

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione di Viramune (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Nevirapina non è stata specificatamente studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

Insufficienza renale
Per i pazienti con disfunzione renale che richieda dialisi, si raccomanda un'ulteriore dose di 200 mg di nevirapina, successiva ad ogni trattamento di dialisi. I pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non necessitano di un aggiustamento posologico, vedere paragrafo 5.2.

Insufficienza epatica
Nevirapina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un aggiustamento posologico per i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La dose totale giornaliera non deve superare 400 mg per qualsiasi paziente. Viramune può essere dosato nei pazienti pediatrici sulla base della superficie corporea (SC) o sulla base del peso corporeo nel seguente modo:
se si valuta la SC secondo la formula di Mosteller, la dose orale raccomandata per i pazienti pediatrici di tutte le età è 150 mg/m^2 una volta al giorno per due settimane seguita da 150 mg/m^2 due volte al giorno.

Quantità di Viramune sospensione orale (50 mg/5 mL) da somministrare in base della superficie corporea, per il dosaggio pediatrico pari a 150 mg/m^2:

Intervallo di SC (m^2)	**Quantità (mL)**
0,08-0,25	2,5
0,25-0,42	5
0,42-0,58	7,5
0,58-0,75	10
0,75-0,92	12,5
0,92-1,08	15
1,08-1,25	17,5
1,25+	20

Formula di Mosteller: $\text{SC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altezza (cm) x Peso (kg)}}{3\,600}}$

Per i pazienti pediatrici fino a 8 anni di età la dose raccomandata in base al peso corporeo è 4 mg/kg una volta al giorno per due settimane seguita da 7 mg/kg due volte al giorno. Per i pazienti di età pari o superiore a 8 anni la dose raccomandata è di 4 mg/kg una volta al giorno per due settimane seguita da 4 mg/kg due volte al giorno.

Quantità di Viramune sospensione orale (50 mg/5 mL) da somministrare in base al peso corporeo dopo la fase di induzione di due settimane come richiesto per il dosaggio pediatrico.

Intervallo di Peso (kg) per pazienti < 8 anni di età trattati con 7 mg/kg.	Intervallo di Peso (kg) per pazienti ≥ 8 anni di età trattati con 4 mg/kg.	Quantità (mL)
1,79-5,36	3,13-9,38	2,5
5,36-8,93	9,38-15,63	5
8,93-12,50	15,63-21,88	7,5
12,50-16,07	21,88-28,12	10
16,07-19,64	28,12-34,37	12,5
19,64-23,21	34,37-40,62	15
23,21-26,79	40,62-46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Il peso corporeo o la SC di tutti i pazienti di età inferiore a 16 anni che assumono Viramune sospensione orale deve essere controllato frequentemente per verificare se è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione
È importante che venga somministrata tutta la dose misurata di Viramune sospensione orale. Ciò è facilitato dall'uso di una siringa dosatrice. Se viene utilizzato un diverso sistema dosatore (per esempio per dosi maggiori un bicchiere dosatore o un cucchiaino) è necessario sciacquarlo accuratamente e somministrare al paziente anche l'acqua di risciacquo. Viramune può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN.

Risomministrazione a pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata, (vedere paragrafo 4.4.).

Somministrazione concomitante con prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum)* per il potenziale rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Viramune deve essere utilizzato esclusivamente in associazione con almeno altri due medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Viramune non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale, poiché gli antiretrovirali in monoterapia determinano resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti per evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di reazioni epatiche e cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4+ (> 250/mm^3 in adulti di sesso femminile e > 400/mm^3 in adulti di sesso maschile), sono associati a un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di HIV-1 è rilevabile – HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non, maggiormente in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/mL o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 o in adulti di sesso maschile con conta di CD4+ superiore a 400 cellule/mm^3 con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se il beneficio atteso non supera il rischio.

In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, gravi reazioni cutanee o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa successivamente a gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Lo schema posologico deve essere rigorosamente rispettato, specialmente nei primi 14 giorni della fase di induzione (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

In pazienti trattati con nevirapina, si sono verificate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusi alcuni casi fatali, principalmente durante le prime 6 settimane di terapia. Queste hanno incluso casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. I pazienti devono essere attentamente controllati durante le prime 18 settimane di trattamento. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente controllati. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano un'eruzione cutanea grave o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici (quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato), incluso la sindrome Stevens-Johnson, o necrolisi epidermica tossica. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da eruzione cutanea con sintomi sistemici, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale) vedere paragrafo 4.4.

La somministrazione di nevirapina a dosi superiori a quelle consigliate potrebbe aumentare la frequenza e la gravità di reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione di Viramune) non riduce l'incidenza dell'eruzione cutanea associata a nevirapina, e può essere associato ad un aumento nell'incidenza e gravità dell'eruzione cutanea durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati evidenziati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee quali la non osservanza della dose iniziale di 200 mg al giorno (4 mg/kg/die o 150 mg/m^2 per i pazienti in età pediatrica) durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali ed il consulto medico.

Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, indipendentemente dall'assunzione di nevirapina.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea. E che devono tempestivamente informare il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea, evitando ritardi tra l'inizio dei sintomi e la consultazione medica. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea associati a nevirapina si verifica entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia. È durante questo periodo, che l'insorgenza di eruzioni cutanee deve essere attentamente monitorata nei pazienti. I pazienti devono, inoltre, essere informati che, in caso di manifestazione cutanea durante le 2 settimane del periodo di induzione, non si deve procedere all'aumento della dose fino a completa risoluzione dei segni clinici. Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza. I pazienti in età pediatrica richiedono un controllo attento, particolarmente nelle prime 18 settimane di trattamento, poiché tali pazienti non hanno la stessa capacità degli adulti di notare o riportare reazioni cutanee.

Ogni paziente che manifesti grave eruzione cutanea o eruzione associata a sintomi sistemici quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. In questi pazienti nevirapina non deve essere risomministrata.

Se i pazienti presentano una sospetta eruzione cutanea associata a nevirapina, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. Pazienti con incrementi da moderati a gravi (AST o ALT > 5 ULN) devono interrompere definitivamente il trattamento con nevirapina.

Nel caso si verifichi ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, nevirapina deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni epatiche

Nei pazienti trattati con nevirapina, si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto monitoraggio. Il rischio di reazioni epatiche è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Comunque il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'aumento dei livelli di AST o ALT > 2,5 ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di eventi avversi epatici durante la terapia antiretrovirale, incluso con regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4+ elevata all'inizio del trattamento con nevirapina in pazienti naïve al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico. Le donne corrono un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a rash cutaneo (5,8% verso 2,2%). Pazienti di entrambi i sessi naïve al trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel sangue e con conta di CD4+ più elevata all'inizio della terapia con nevirapina sono esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. In un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/mL o superiore, le donne con conta di CD4+ > 250 cellule/mm^3 presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4+ < 250 cellule/mm^3 (11,0% verso 0,9%). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel sangue e conta di CD4+ > 400 cellule/mm^3 (6,3% verso 1,2% degli uomini con conta di CD4+ < 400 cellule/mm^3). L'incremento del rischio di tossicità

correlato alla soglia dei CD4+ non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè < 50 copie/mL).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori espressioni di tossicità di nevirapina e richiedono uno stretto controllo durante le prime 18 settimane. Devono essere informati di sospendere la terapia con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica che includa test di funzionalità epatica in caso sorgano sintomi indicativi di epatite.

Monitoraggio epatico

Prima di iniziare la terapia con nevirapina e a intervalli regolari devono essere effettuati esami clinici di laboratorio che includano test di funzionalità epatica.

Anomalie dei test di funzionalità epatica sono state riportate con nevirapina, alcune nelle prime settimane di terapia.

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici dei livelli di GGT non costituiscono una controindicazione al proseguimento della terapia.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio epatico deve essere effettuato se il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

Nel caso AST o ALT ≥ 2,5 ULN prima o durante il trattamento, i test epatici devono essere controllati con maggiore frequenza durante regolari visite cliniche. Nevirapina non deve essere somministrata a pazienti con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN (vedere paragrafo 4.3).

I medici ed i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o iperestesia epatica. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verifichino questi eventi.

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, rash cutaneo, sintomi costituzionali o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di 200 mg/die per 14 giorni seguita dalla dose di 400 mg/die. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

Nel caso si verifichi epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero E da alterazioni dei dati di laboratorio (quali anomalie del test di funzionalità epatica moderate o gravi (escluso GGT)), nevirapina deve essere sospesa in modo permanente. Viramune non deve essere risomministrato ai pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di epatite clinica causata dalla nevirapina.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di Viramune non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Viramune è controindicato nei pazienti con gravi compromissioni epatiche (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: Epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata riportata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di Viramune in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso di Viramune nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico , soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto è decisamente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infettati da HIV-1; i pazienti possono continuare a manifestare le patologie associate all'infezione da HIV-1 in fase avanzata, incluse le infezioni opportunistiche.

Nelle donne che assumono Viramune non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), dal momento che la nevirapina potrebbe determinare una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Per questa ragione, e per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV, si raccomandano contraccettivi di barriera (per esempio preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale durante la somministrazione di nevirapina, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

Peso e parametri metabolici:
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, nei pazienti trattati con Viramune si è osservato un aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia in assenza di studi specifici l'impatto clinico di questi dati non è noto. In aggiunta Viramune non ha mostrato influenza sul metabolismo del glucosio.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da Pneumocystis jirovecii. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e

l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti prodotti con Viramune: efavirenz, ketoconazolo, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in associazione con cobicistat), atazanavir (in associazione con ritonavir), fosamprenavir (se non co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

Ipersensibilità
Saccarosio: Viramune sospensione orale contiene 150 mg di saccarosio per mL. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Sorbitolo: Viramune sospensione orale contiene 162 mg di sorbitolo per mL. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato: Viramune sospensione orale contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nevirapina è un induttore degli isoenzimi CYP3A e potenzialmente del CYP2B6, con la massima induzione entro le 2-4 settimane dall'inizio della terapia a dosi multiple.

La contemporanea somministrazione di nevirapina può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei composti metabolizzati tramite questi isoenzimi. Si raccomanda un attento controllo dell'efficacia terapeutica dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450, quando somministrati in associazione a nevirapina.

L'assorbimento di nevirapina non è alterato dal cibo, antiacidi o medicinali che sono formulati con un agente tampone alcalino.

I dati di interazione, quando disponibili, sono presentati come media geometrica con un intervallo di confidenza del 90% (IC 90%). ND = Non Determinata, ↑ = Aumento, ↓ = Calo, ↔ = Nessun effetto.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
ANTIRETROVIRALI		
NRTIs		
Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C_{min} ND Didanosina C_{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Emtricitabina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Abacavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina.	Lamivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Stavudina 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C_{min} ND Stavudina C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immodificati.	Stavudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immodificati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-somministrazione di efavirenz e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN, vedere paragrafo 5.1).
Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg</u>: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{max} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{min} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg bid	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1 400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Viramune non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96)	Fosamprenavir/ritonavir e Viramune possono essere co-

	Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	<u>Pazienti adulti</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg (5 capsule ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con il cibo è raccomandato in associazione con Viramune. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Viramune quando co-somministrato con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m^2 BID	<u>Pazienti pediatrici</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Per i bambini, un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m^2 due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Viramune, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C_{min} di TPV.	Tipranavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		
Enfuvirtide	A causa del percorso metabolico non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide nevirapina.	Enfuvirtide e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici	Maraviroc e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.

	Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti.	
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Viramune.	La co-somministrazione di Viramune con elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. A causa del percorso metabolico di raltegravir non sono attese interazioni.	Raltegravir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici.	L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della claritromicina ha un'attività ridotta contro il *complesso intracellulare del Mycobacterium avium* l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,098-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) È stato riportato un aumento della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici, clinicamente non rilevante.	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Viramune. Rifabutina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia a causa dell'elevata variabilità interpersonale in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla rifabutina, tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND	La co-somministrazione di rifampicina e Viramune non è raccomandata (vedere

	Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Viramune e che devono trattare pazienti infetti anche da tubercolosi, possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione a Viramune, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13 Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di co-somministrazione di questi due agenti.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa.	Adefovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Entecavir	Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Entecavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati)	Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non	Gli interferoni e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.

	sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	
Ribavirina	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Ribavirina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Telbivudina	Telbivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Telbivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		
Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarina	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarina è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	La co-somministrazione di Viramune non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA. DMPA e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinil estradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di controllo delle nascite in donne che assumono Viramune (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con Viramune.
Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} NR NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadone C_{min} ND Metadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	I pazienti in terapia con metadone, che iniziano il trattamento con Viramune, devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza.
PREPARATI DI ERBE MEDICINALI		
Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati di erbe medicinali a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum)*. Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del farmaco, causata dall'erba di S. Giovanni.	Prodotti a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni e Viramune non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. Il dosaggio di Viramune può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

Altre informazioni:

Metaboliti della nevirapina: Studi condotti impiegando microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina non viene influenzata dalla presenza di dapsone, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Il ketoconazolo e l'eritromicina inibiscono significativamente la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne potenzialmente fertili non devono utilizzare i contraccettivi orali come unico metodo anticoncezionale, poiché nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati al momento disponibili su donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o di tossicità sul feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. Si deve prescrivere con cautela nevirapina a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente in donne con una conta di cellule CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 e con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma (50 o più copie/mL), queste valutazioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza evidenze per confermare che l'assenza di aumento di rischio di tossicità, riscontrata in donne pre-trattate che iniziavano il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/mL di HIV-1 nel plasma) e conta CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati

specifici per questi aspetti escludevano le donne in gravidanza e le stesse erano poco rappresentate negli studi di coorte e nelle meta-analisi.

Allattamento
Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità
Negli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state riportate evidenze di fertilità compromessa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi specifici relativi alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con nevirapina possono sviluppare effetti indesiderati come sensazione di affaticamento. Pertanto si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse correlate alla terapia con Viramune più frequentemente riportate, in tutti gli studi clinici, sono eruzione cutanea, reazioni allergiche, epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, debolezza, febbre, cefalea e mialgia.

L'esperienza clinica acquisita successiva alla commercializzazione di Viramune ha mostrato che le reazioni avverse più gravi sono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzione cutanea con sintomi costituzionali, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Sono state riportate le seguenti reazioni avverse la cui causa può essere correlata alla somministrazione di Viramune. La stima della frequenza si basa su dati raccolti da vari studi clinici per reazioni avverse considerate correlate al trattamento con Viramune.

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Comune granulocitopenia
Non comune anemia

Disturbi del sistema immunitario
Comune ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria)
Non comune reazione anafilattica
Raro reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici

Patologie del sistema nervoso
Comune cefalea

Patologie gastrointestinali
Comune nausea, vomito, dolore addominale, diarrea

Patologie epatobiliari

Comune	epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (1,9%)
Non comune	ittero
Raro	epatite fulminante (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune	rash (12,5%)
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,2%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune	artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune	piressia, debolezza

Esami diagnostici

Comune	alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia)
Non comune	calo dei livelli di fosforo nel sangue, aumento della pressione arteriosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nello studio 1100.1090, da cui sono pervenuti la maggior parte degli eventi avversi correlati (n = 28), nei pazienti trattati con placebo si è riscontrata una maggiore incidenza di episodi di granulocitopenia (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con nevirapina (2,5%).

La reazione anafilattica è stata identificata durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione, ma non durante gli studi clinici randomizzati, controllati. La frequenza è stata stimata da un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a nevirapina in studi clinici randomizzati, controllati (n = 2 718).

Il calo dei livelli di fosforo nel sangue e l'aumento della pressione arteriosa sono stati osservati negli studi clinici che prevedevano la co-somministrazione di tenofovir/emtricitabina.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Quando nevirapina è stata utilizzata in associazione con altri agenti antiretrovirali sono state anche riportate le seguenti reazioni avverse: pancreatite, neuropatia periferica e trombocitopenia. Queste reazioni avverse sono comunemente associate con altri agenti antiretrovirali e possono verificarsi quando nevirapina è utilizzata in associazione ad altri agenti; ad ogni modo è improbabile che queste reazioni avverse siano dovute al trattamento con nevirapina. Raramente sono state riportate sindromi di insufficienza epatica-renale.

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è rappresentata da rash, che negli studi controllati si è manifestato nel 12,5% dei pazienti trattati con Viramune.

Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state riportate ipersensibilità (reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni cutanee isolate o nell'ambito della reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia associate a compromissioni viscerali quali, epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

Nei pazienti trattati con nevirapina, sono state osservate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea grave si sono verificati entro le prime 6 settimane di trattamento e per alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione; per un paziente si è dovuto ricorrere ad un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.4).

Apparato epato-biliare

Aumenti nei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFTs), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, rappresentano le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero. Casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa l'epatite fulminante fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con nevirapina. Il migliore effetto predittivo di un evento epatico grave è il riscontro di alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Sulla base dei dai di uno studio clinico condotto su 361 pazienti in età pediatrica la maggior parte dei quali trattati con ZVD e/o ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina erano simili a quelli osservati negli adulti. La granulocitopenia è stata osservata più frequentemente nei bambini. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al farmaco si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nello ACTG 245, uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, la frequenza di granulocitopenia grave correlata al farmaco è stata di 5/305 (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di transizione Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di Viramune a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6 000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, debolezza, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano in seguito all'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

É stato riportato un caso di sovradosaggio massivo, accidentale in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. É stata osservata neutropenia lieve isolata e iperlactatemia, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era nella norma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, (non nucleosidi inibitori della transcrittasi inversa), codice ATC J05AG01.

Meccanismo d'azione

La nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1. La nevirapina è un inibitore non competitivo della transcriptasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla transcriptasi inversa HIV-2 o sulle DNA polimerasi eucariotiche α, β, γ, o δ.

Attività antivirale *in vitro*

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC_{50} (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM, contro gruppi di isolati M HIV-1 da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2 923 isolati clinici soprattutto di subtipo B HIV-1, il valore mediano di EC_{50} era pari a 90 nM. Valori simili di EC_{50} sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati di gruppi O HIV-1 e HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5) additiva all'attività antagonista dell'inibitore della proteasi ritonavir o dell'inibitore di fusione enfuvirtide. Nevirapina ha mostrato un'azione additiva all'attività sinergica anti-HIV-1 in associazione con gli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir and tipranavir, e gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir and zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è antagonizzata dal farmaco anti-HBV adefovir e dal farmaco anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistenza

Ceppi virali HIV-1 con ridotta suscettibilità alla nevirapina (da 100 a 250 volte), possono riprodursi in coltura cellulare. L'analisi genotipica ha evidenziato la comparsa di mutazioni nei geni Y181C e/o V106A della RT virale in funzione del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina in coltura cellulare non era alterato quando la selezione includeva nevirapina in associazione a altri NNRTI.

L'analisi genotipica di isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che erano in fallimento virologico (n = 71) trattati con nevirapina una volta al giorno (n = 25) o due volte al giorno (n = 46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane evidenziava che, rispettivamente, gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano una o più delle seguenti sostituzioni associate alla resistenza agli NNRTI:
Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistenza crociata

In vitro è stata osservata una rapida insorgenza di ceppi di HIV con resistenza crociata agli inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI). Resistenza crociata a efavirenz è attesa dopo fallimento virologico a nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, un regime terapeutico con etravirina può essere prescritto successivamente. Resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi o inibitoti dell'entrata è improbabile a causa dei diversi enzimi coinvolti. Analogamente il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è ridotto poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla transcriptasi inversa.

Risultati clinici

Viramune è stato studiato sia in pazienti non sottoposti a precedenti terapie che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi in pazienti naïve al trattamento

Studio 2NN

Lo studio 2NN, doppio non nucleosidico, era uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, prospettico che confrontava gli NNRTI nevirapina ed efavirenz o entrambi somministrati in associazione.

Milleduecentosedici pazienti naïve alla terapia antivirale, con HIV-1 RNA plasmatico basale > 5 000 copie/mL erano assegnati al trattamento con Viramune 400 mg una volta al giorno, Viramune 200 mg due volte al giorno, efavirenz 600 mg una volta al giorno o Viramune (400 mg) e efavirenz (800 mg) una volta al giorno, più stavudina e lamivudina per 48 settimane.
L'endpoint primario, fallimento del trattamento, era definito come riduzione dell'HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 1 $\log_{10}$ nelle prime 12 settimane di trattamento, o due misurazioni consecutive di più di 50 copie/mL dalla settimana 24 in poi, o progressione della malattia.

L'età mediana era di 34 anni e circa il 64% dei pazienti erano maschi, la conta mediana delle cellule CD4+ era rispettivamente pari a 170 e 190 cellule per mm^3 nei gruppi trattati con Viramune due volte al giorno e efavirenz. Non c'erano differenze significative delle caratteristiche demografiche e basali tra i bracci di trattamento.

Il confronto primario di efficacia era tra i gruppi in trattamento con Viramune somministrato due volte al giorno ed efavirenz.

Il regime terapeutico con nevirapina due volte al giorno e il regime terapeutico con efavirenz non erano significativamente differenti (p = 0,091) in termini di efficacia misurata come fallimento del trattamento, o ogni componente di fallimento del trattamento incluso il fallimento virologico.
L'uso simultaneo di nevirapina (400 mg) più efavirenz (800 mg) era associato alla più alta frequenza di eventi avversi clinici e alla più alta percentuale di fallimento del trattamento (53,1%). Poiché l'uso associato di nevirapina ed efavirenz non aggiungeva un'ulteriore efficacia e causava un maggior numero di eventi avversi rispetto al trattamento con il singolo medicinale, questo regime terapeutico non è raccomandato.

Il 20% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con nevirapina due volte al giorno e il 18% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con efavirenz avevano almeno un evento avverso clinico di grado 3 o 4. Epatite clinica, riportata come evento avverso clinico, si è verificata in 10 (2,6%) e 2 (0,5%) pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno e nel gruppo trattato con efavirenz. La percentuale di pazienti con almeno una tossicità dei parametri di laboratorio correlati al fegato, di grado 3 o 4 era 8,3% per nevirapina due volte al giorno e 4,5% per efavirenz. Tra questi pazienti, le percentuali di coinfetti con il virus dell'epatite B o C erano 6,7% e 20,0% nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno, 5,6% e 11,1% nel gruppo trattato con efavirenz.

Studio di follow-up di tre anni a 2NN

È uno studio multicentrico, retrospettivo che ha confrontato l'efficacia antivirale a 3 anni di Viramune e efavirenz in associazione con stavudina e lamivudina dalla settimana 49 alla settimana 144 di trattamento nei pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN.
Ai pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN ed erano ancora in follow-up attivo presso il centro alla settimana 48 alla chiusura dello studio, era stato chiesto di partecipare allo studio di follow-up. Gli endpoint primari (percentuale di pazienti con fallimento del trattamento) e secondari dello studio come anche la terapia di base erano analoghi a quelli dello studio 2NN originale.

In questo studio è stata documentata una risposta duratura al trattamento con Viramune per almeno tre anni e all'interno di un intervallo del 10%, l'equivalenza tra Viramune 200 mg due volte al giorno e efavirenz in termini di fallimento del trattamento. Sia gli endpoint primari (p = 0,92) che gli endpoint secondari non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa fra efavirenz e Viramune 200 mg due volte al giorno.

Studi in pazienti già trattati in precedenza

Studio NEFA

Lo studio NEFA è uno studio controllato, prospettico, randomizzato che valutava le opzioni terapeutiche per i pazienti, con carica virale non rilevabile, che sostituivano una terapia con inibitori della proteasi (PI) con Viramune o efavirenz o abacavir.
Secondo il disegno dello studio 460 adulti in trattamento con almeno un PI e due inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa e con una carica virale inferiore a 200 c/mL da almeno sei mesi, venivano randomizzati a ricevere Viramune (155 pazienti), efavirenz (156) o abacavir (149).
Gli endpoint primari dello studio erano la morte, la progressione della sindrome da immunodeficienza acquisita e l'aumento dei livelli di HIV-1 RNA a > 200 copie per millilitro.
A 12 mesi, le stime di Kaplan–Meier sulla probabilità di raggiungere l'endpoint erano del 10% nel gruppo di Viramune, del 6% nel gruppo di efavirenz e del 13% nel gruppo di abacavir (P = 0,10 secondo l'analisi intention-to-treat).

L'incidenza globale degli eventi avversi era significativamente più bassa (61 pazienti, o 41%) nel gruppo trattato con abacavir che nel gruppo trattato con nevirapina (83 pazienti, o 54%) o in quello trattato con efavirenz (89 pazienti, o 57%). Significativamente meno pazienti nel gruppo trattato con abacavir (9 pazienti, o 6%) che nel gruppo trattato con nevirapina (26 pazienti, o 17%) o nel gruppo trattato con efavirenz (27 pazienti, o 17%) hanno sospeso il medicinale in studio a causa di eventi avversi.

Trasmissione perinatale

Sono stati condotti numerosi studi per valutare l'uso di Viramune nella trasmissione perinatale, il più rilevante dei quali è il HIVNET 012. Questo studio ha dimostrato una significativa riduzione della trasmissione utilizzando una dose singola di nevirapina (13,1% (n = 310) nel gruppo trattato con Viramune, rispetto a 25,1% (n = 308) nel gruppo sottoposto a trattamento ultra-breve con zidovudina (p = 0,00063)). La monoterapia con Viramune è stata associata con lo sviluppo di resistenza ai NNRTI. La somministrazione della dose singola di nevirapina nelle madri o nei neonati può portare ad efficacia ridotta se questi pazienti sono sottoposti entro i 6 mesi successivi ad un regime di trattamento per l'HIV che preveda nevirapina. L'associazione di altri antiretrovirali con la dose singola di nevirapina può attenuare l'insorgenza di resistenza alla nevirapina. Ove siano accessibili altri medicinali antiretrovirali, il regime con dose singola di Viramune deve essere associato ad ulteriori medicinali antiretrovirali efficaci (come raccomandato dalle linee guida internazionalmente riconosciute).

La rilevanza clinica di questi dati sulla popolazione Europea non è nota. Inoltre, nel caso Viramune venga utilizzato in dose singola per prevenire la trasmissione verticale dell'infezione HIV-1, il rischio di epatotossicità nella madre e nel bambino non può essere escluso.

Popolazione pediatrica
I risultati dell'analisi alla settimana 48 dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che nevirapina è ben tollerata ed efficace nel trattamento dei pazienti pediatrici che hanno assunto il farmaco secondo due diverse posologie: un gruppo ha assunto la dose di 4/7 mg/kg, e un gruppo la dose di 150 mg/m^2. In entrambi i gruppi è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ alla settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In questo studio a 48 settimane in entrambi i gruppi non sono stati osservati risultati inattesi relativi alla sicurezza del prodotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stato dimostrato che Viramune compresse e sospensione orale hanno una biodisponibilità simile e sono quindi intercambiabili fino a dosi di 200 mg.

Assorbimento: In seguito a somministrazione orale nei volontari sani e nei pazienti adulti affetti da infezione da HIV-1, la nevirapina viene rapidamente assorbita (> 90%). La biodisponibilità assoluta, determinata in 12 volontari sani adulti in seguito a somministrazione in dose singola, è risultata del 93 ± 9% (media DS) per le compresse da 50 mg e del 91 ± 8% per la soluzione orale. Entro 4 ore dalla somministrazione di una dose singola di 200 mg è stato ottenuto un picco di concentrazione plasmatica di 2 ± 0,4 µg/mL (7,5 µM). In seguito a somministrazioni ripetute si nota che le concentrazioni di picco aumentano linearmente per dosi comprese tra 200 e 400 mg die. Dati riportati in letteratura relativi a 20 pazienti affetti da infezione da HIV, trattati con 200 mg di nevirapina bid, suggeriscono allo steady state una C_{max} di 5,74 µg/mL (5,00-7,44) e una C_{min} di 3,73 µg/mL (3,20-5,08) con un AUC di 109,0 h*µg/mL (96,0-143,5). Altri dati pubblicati sostengono queste conclusioni. L'efficacia a lungo termine sembra essere più probabile in quei pazienti in cui i livelli minimi di nevirapina sono superiori a 3,5 µg/mL.

Distribuzione: La nevirapina è lipofila e praticamente indissociata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa nei volontari sani adulti, il volume di distribuzione (Vdss) della nevirapina è risultato di 1,21 ± 0,09 l/kg, indice dell'ampia distribuzione della nevirapina nell'uomo. La nevirapina attraversa rapidamente la placenta e si ritrova nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e 10 µg/mL, la nevirapina si lega per il 60% circa alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n = 6) sono risultate pari al 45% (± 5%) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde circa alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione: Studi *in vivo* nell'uomo e studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che la nevirapina subisce ampiamente la biotrasformazione ossidativa da parte del citocromo P450, con formazione di diversi metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo della nevirapina è mediato principalmente dagli isoenzimi del citocromo P450 della famiglia CYP3A, benché altri isoenzimi possano avere un ruolo secondario. In uno studio sull'escrezione mediante bilancio di massa in 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo steady-state e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina-C^{14}, è stato individuato circa il 91,4 ± 10,5% della dose radiomarcata, di cui l'81,3 ± 11,1% nelle urine, che rappresentano la principale via di eliminazione, e il 10,1 ± 1,5% nelle feci. Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80% è rappresentata dai coniugati glucuronici dei metaboliti idrossilati. Pertanto la metabolizzazione ad opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione nell'uomo. Solo una piccola frazione (< 5%) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3% della dose totale) è rappresentata dal farmaco tal quale, quindi l'escrezione renale svolge un ruolo secondario nell'eliminazione del principio attivo.

È dimostrato che la nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici citocromo P450 dipendenti. La farmacocinetica dell'autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio nella *clearance* orale apparente della nevirapina che va da 1,5 a 2 volte quando si passa da una singola dose

a 2 o 4 settimane, rispettivamente, di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una riduzione dell'emivita nell'ultima fase di eliminazione della nevirapina dal plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25-30 ore in seguito al trattamento a dosi ripetute di 200-400 mg al giorno.

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina è stata paragonata in 23 pazienti con disfunzione renale sia lieve (50 ≤ CLcr < 80 mL/min), sia moderata (30 ≤ CLcr < 50 mL/min), che grave (CLcr < 30 mL/min), insufficienza renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale (CLcr > 80 mL/min). L'insufficienza renale (lieve, moderata, grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina con una dose addizionale di 200 mg di Viramune in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina.

Insufficienza epatica: è stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore di compromissione epatica, così suddivisi
compromissione lieve (n = 17; punteggio 1-2 della scala di Ishak),
compromissione moderata (n = 20; punteggio 3-4 della scala di Ishak),
o compromissione grave (n = 9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio assumevano Viramune 200 mg due volte al giorno per almeno 6 settimane, prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio l'andamento farmacocinetico della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di nevirapina a valle superiori a 9 000 ng/mL (2 volte superiori il valore medio usuale). I pazienti con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta del farmaco.

Uno studio di farmacocinetica effettuato in pazienti negativi all'HIV, con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), trattati con dose singola di 200 mg di nevirapina, ha evidenziato un significativo aumento dell'AUC della nevirapina in un paziente Child-Pugh B con ascite, suggerendo che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico. Poiché nevirapina a dosi multiple induce il proprio metabolismo, questo studio a dose singola può non riflettere l'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dose multipla (vedere paragrafo 4.4).

Genere e anziani
Nello studio internazionale 2NN, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1 077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo, né l'indice di massa corporea (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea.

La farmacocinetica della nevirapina nei pazienti adulti infettati da HIV-1 non sembra variare con l'età (intervallo: 19-68 anni) o la razza (neri, ispanici, caucasici). Nevirapina non è stata specificamente studiata in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica
I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina in pazienti di età pediatrica derivano da due principali studi: uno studio della durata di 48 settimane condotto in Sud Africa (BI 1100.1368) su 123 pazienti positivi all'HIV-1 di età compresa tra 3 mesi e 16 anni mai sottoposti a terapia antiretrovirale e da un'analisi consolidata di cinque protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) che comprendevano 495 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 19 anni.

I dati di farmacocinetica su 33 pazienti (intervallo di età 0,77-13,7 anni), appartenenti al gruppo di campionatura intensiva, hanno dimostrato che la clearance di nevirapina aumenta con l'aumentare dell'età proporzionalmente all'incremento della superficie corporea. Dosaggi di nevirapina pari a 150 mg/m^2 BID (dopo un periodo di induzione a 150 mg/m^2 QD) hanno prodotto una media geometrica o un valore medio a valle delle concentrazioni di nevirapina compresi tra 4 e 6 µg/mL (obiettivo derivato dai dati nell'adulto). Inoltre le concentrazioni di nevirapina a valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

L'analisi consolidata dei protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 e 403 ha consentito la valutazione di pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età (n = 17) arruolati in questi studi PACTG. Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina osservate erano comprese nell'intervallo osservato negli adulti e nella restante popolazione pediatrica, ma con maggior variabilità tra i pazienti, in particolare nel secondo mese di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità diversi da quelli osservati negli studi clinici. Queste evidenze sono più probabilmente dovute al fatto che la nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, piuttosto che ad un meccanismo di azione genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Sorbitolo
Saccarosio
Polisorbato 80
Sodio idrossido (come aggiustatore di pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi dall'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco con chiusura a prova di bambino composta da due parti (parte esterna in polietilene bianco, parte interna in polipropilene) con una guarnizione in polietilene. Ogni flacone contiene 240 mL di sospensione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la somministrazione:
Viramune sospensione orale deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione. I volumi di dose richiesti devono essere misurati utilizzando una siringa dosatrice.
Viramune sospensione orale deve essere utilizzata entro 6 mesi dall'apertura del flacone.

Smaltimento:
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 1998
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina (come anidro).

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato, gialle, ovali, biconvesse. Le compresse a rilascio prolungato misurano circa 9,3 mm × 19,1 mm, portano V04 impresso su una faccia e il logo dell'azienda sulla faccia opposta. La compressa a rilascio prolungato non deve essere divisa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Viramune è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di almeno tre anni di età e in grado di inghiottire le compresse, infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafo 4.2).

Le compresse a rilascio prolungato non sono indicate per la fase di induzione di 14 giorni in pazienti che iniziano il trattamento con nevirapina. In questo caso devono essere usate le altre formulazioni di nevirapina, come le compresse a rilascio immediato o la sospensione orale (vedere paragrafo 4.2).

La maggiore parte dell'esperienza con Viramune è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva a Viramune si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Viramune deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti
La dose raccomandata di Viramune per i pazienti che iniziano la terapia con la nevirapina è di una compressa da 200 mg a rilascio immediato al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria in quanto è stato dimostrato che così si riduce la frequenza delle eruzioni cutanee), e, in seguito, di una compressa da 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno, in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali.

Pazienti già in trattamento con Viramune a rilascio immediato due volte al giorno:
I pazienti già in trattamento con Viramune a rilascio immediato due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali possono passare a Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato una

volta al giorno in associazione con altri agenti antiretrovirali senza effettuare il periodo di induzione con Viramune a rilascio immediato.

Viramune deve essere utilizzato con almeno altri due farmaci antiretrovirali. Per i farmaci somministrati contestualmente è necessario rispettare la dose raccomandata dai singoli produttori.

Se il paziente realizza di avere dimenticato una dose entro 12 ore da quando avrebbe dovuto essere assunta, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se una dose viene dimenticata e sono trascorse più di 12 ore, il paziente deve limitarsi ad assumere la dose successiva all'orario prestabilito.

Popolazione pediatrica
Bambini di età non inferiore a tre anni ed adolescenti

In accordo alle raccomandazioni per la dose pediatrica, Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato può essere assunto anche dai bambini, seguendo lo schema posologico per gli adulti se

- hanno età ≥ 8 anni e peso pari a 43,8 kg o più o
- hanno età < 8 anni e peso pari a 25 kg o più o
- hanno una superficie corporea di 1,17 m^2 o più secondo la formula di Mosteller.

Bambini di età inferiore a tre anni

La sicurezza e l'efficacia di Viramune compresse a rilascio prolungato nei bambini di età inferiore a 3 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Per i pazienti con meno di 3 anni di età e per tutte le altre fasce di età, peso e SC è disponibile una sospensione orale a rilascio immediato (fare riferimento al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Considerazioni per la gestione del dosaggio
In nessun momento del trattamento e per nessun paziente la dose totale giornaliera deve superare i 400 mg. I pazienti devono essere informati della necessità di assumere Viramune ogni giorno come prescritto.

I pazienti che manifestano eruzioni cutanee durante i 14 giorni della fase di induzione con 200 mg/giorno non devono iniziare il trattamento con Viramune compresse a rilascio prolungato fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico della fase di induzione di Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato una volta al giorno non deve essere continuato per più di 28 giorni; oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con nevirapina per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione, in accordo allo schema posologico consigliato, seguendo la fase di induzione per due settimane con Viramune a rilascio immediato.

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione di Viramune (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Nevirapina non è stata specificatamente studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

Insufficienza renale
Nei pazienti adulti con disfunzione renale che richieda dialisi, si raccomanda un'ulteriore dose di 200 mg di nevirapina a rilascio immediato, successiva ad ogni trattamento di dialisi. I pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non necessitano di un aggiustamento posologico, vedere paragrafo 5.2. Nei pazienti pediatrici con disfunzione renale sottoposti a dialisi, si raccomanda successivamente ad ogni dialisi un'ulteriore dose di Viramune sospensione orale o compresse a rilascio immediato pari al 50% della dose giornaliera raccomandata di Viramune sospensione orale o compresse a rilascio immediato,

per compensare gli effetti della dialisi sulla clearance della nevirapina. Viramune compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale e deve essere utilizzato Viramune compresse a rilascio immediato.

Insufficienza epatica
Nevirapina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un aggiustamento posologico per i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Viramune compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica e deve essere utilizzato Viramune a rilascio immediato.

Modo di somministrazione
Le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte con del liquido e non devono essere né frantumate, né masticate. Viramune può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN.

Risomministrazione a pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum)* per il ischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Viramune deve essere utilizzato esclusivamente in associazione con almeno altri due medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Viramune non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale, poiché gli antiretrovirali in monoterapia determinano resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti per evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di reazioni epatiche e cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4+ (> 250/mm^3 in adulti di sesso femminile e > 400/mm^3 in adulti di sesso maschile) sono associati a un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di HIV-1 è rilevabile – HIV 1-RNA ≥ 50 copie/mL - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non, maggiormente in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/mL o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 o in adulti di sesso maschile con conta di CD4+ superiore a 400 cellule/mm^3 con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se il beneficio atteso non supera il rischio.

In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, gravi reazioni cutanee o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa successivamente a gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

La dose deve essere rigorosamente rispettata, specialmente nei primi 14 giorni della fase di induzione (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

In pazienti trattati con nevirapina, si sono verificate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusi alcuni casi fatali, principalmente durante le prime 6 settimane di terapia. Queste hanno incluso casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. I pazienti devono essere attentamente controllati durante le prime 18 settimane di trattamento. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente controllati. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano un'eruzione cutanea grave o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici (quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato), incluso la sindrome Stevens-Johnson, o necrolisi epidermica tossica. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da eruzione cutanea con sintomi sistemici, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale) vedere paragrafo 4.4.

La somministrazione di nevirapina a dosi superiori a quelle consigliate potrebbe aumentare la frequenza e la gravità di reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione di Viramune a rilascio immediato) non riduce l'incidenza dell'eruzione cutanea associata a nevirapina, e può essere associato ad un aumento nell'incidenza e gravità dell'eruzione cutanea durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati evidenziati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee quali la non osservanza della dose iniziale durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali ed il consulto medico. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, indipendentemente dall'assunzione di nevirapina.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea. E che devono tempestivamente informare il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea, evitando ritardi tra l'inizio dei sintomi e la consultazione medica. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea associati a nevirapina si verifica entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia. È durante questo periodo, che l'insorgenza di eruzioni cutanee deve essere attentamente monitorata nei pazienti.

I pazienti devono essere informati che non devono iniziare l'assunzione di Viramune compresse a rilascio prolungato fino a che ogni eruzione cutanea manifestatasi durante i 14 giorni della fase di induzione con Viramune a rilascio immediato non si sia risolta. Lo schema posologico una volta al giorno con Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

Ogni paziente che manifesti grave eruzione cutanea o eruzione associata a sintomi sistemici quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. In questi pazienti nevirapina non deve essere risomministrata.

Se i pazienti presentano una sospetta eruzione cutanea associata a nevirapina, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. Pazienti con incrementi da moderati a gravi (AST o ALT > 5 ULN) devono interrompere definitivamente il trattamento con nevirapina.

Nel caso si verifichi ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, nevirapina deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni epatiche

Nei pazienti trattati con nevirapina, si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto monitoraggio. Il rischio di reazioni epatiche è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Comunque il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

È stata osservata rabdomiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'aumento dei livelli di AST o ALT ≥ 2,5 ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di eventi avversi epatici durante la terapia antiretrovirale, incluso con regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4+ elevata all'inizio del trattamento con nevirapina in pazienti naïve al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico. In un'analisi retrospettiva di studi clinici accorpati con Viramune compresse a rilascio immediato, le donne correvano un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a rash cutaneo (5,8% verso 2,2%) e pazienti di entrambi i sessi naïve al trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4+ più elevata all'inizio della terapia con nevirapina, erano esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. Prevalentemente pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/mL o superiore, le donne con conta di CD4+ > 250 cellule/mm^3 presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4+ < 250 cellule/mm^3 (11,0% verso 0,9%). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e conta di CD4+ > 400 cellule/mm^3 (6,3% verso 1,2% degli uomini con conta di CD4+ < 400 cellule/mm^3). L'incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia dei CD4+ non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè < 50 copie/mL).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori espressioni di tossicità di nevirapina e richiedono uno stretto controllo durante le prime 18 settimane. Devono essere informati di sospendere la terapia con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica che includa test di funzionalità epatica in caso sorgano sintomi indicativi di epatite.

Monitoraggio epatico

Prima di iniziare la terapia con nevirapina e a intervalli regolari devono essere effettuati esami clinici di laboratorio che includano test di funzionalità epatica.

Anomalie dei test di funzionalità epatica sono state riportate con nevirapina, alcune nelle prime settimane di terapia.

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici dei livelli di GGT non costituiscono una controindicazione al proseguimento della terapia.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio epatico deve essere effettuato se il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

I pazienti già in trattamento con Viramune a rilascio immediato due volte al giorno che passano a Viramune a rilascio prolungato una volta al giorno, non devono modificare il monitoraggio pianificato.

Nel caso AST o ALT ≥ 2,5 ULN prima o durante il trattamento, i test epatici devono essere controllati con maggiore frequenza durante regolari visite cliniche. Nevirapina non deve essere somministrato a pazienti con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN (vedere paragrafo 4.3).

I medici ed i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o iperestesia epatica. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verifichino questi eventi.

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, rash cutaneo, sintomi costituzionali o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni seguita dalla dose di Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

Nel caso si verifichi epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero E da alterazioni dei dati di laboratorio (quali anomalie del test di funzionalità epatica moderate o gravi (escluso GGT)), nevirapina deve essere sospeso in modo permanente. Viramune non deve essere risomministrato ai pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di epatite clinica causata dalla nevirapina.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di Viramune non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Viramune è controindicato nei pazienti con gravi compromissioni epatiche (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: Epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata riportata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di Viramune in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso di Viramune nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico, soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto tale impiego è decisamente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infettati da HIV-1; i pazienti possono continuare a manifestare le patologie associate all'infezione da HIV-1 in fase avanzata, incluse le infezioni opportunistiche.

Nelle donne che assumono Viramune non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), dal momento che la nevirapina potrebbe determinare una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Per questa ragione, e per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV, si raccomandano contraccettivi di barriera (per esempio preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale durante la somministrazione di nevirapina, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

Peso e parametri metabolici:
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, nei pazienti trattati con Viramune si è osservato un aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia in assenza di studi specifici l'impatto clinico di questi dati non è noto. In aggiunta Viramune non ha mostrato influenza sul metabolismo del glucosio.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da Pneumocystis jirovecii. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti prodotti con Viramune: efavirenz, ketoconazolo, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in associazione con cobicistat),

atazanavir (in associazione con ritonavir), fosamprenavir (se non co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

Lattosio: Viramune compresse a rilascio prolungato contiene 400 mg di lattosio per dose massima giornaliera raccomandata.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Alcuni pazienti hanno riportato la presenza nelle feci di residui che possono somigliare a compresse intatte. Dai dati finora disponibili, ciò non ha mostrato influire sulla risposta terapeutica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I seguenti dati sono stati generati con Viramune compresse a rilascio immediato, ma è prevedibile che si applichino a tutte le formulazioni.

Nevirapina è un induttore degli isoenzimi CYP3A e potenzialmente del CYP2B6, con la massima induzione entro le 2-4 settimane dall'inizio della terapia a dosi multiple.

La contemporanea somministrazione di nevirapina può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei composti metabolizzati tramite questi isoenzimi. Si raccomanda un attento controllo dell'efficacia terapeutica dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450, quando somministrati in associazione a nevirapina.

L'assorbimento di nevirapina non è alterato dal cibo, antiacidi o medicinali che sono formulati con un agente tampone alcalino.

I dati di interazione, quando disponibili, sono presentati come media geometrica con un intervallo di confidenza del 90% (IC 90%). ND = Non Determinato, ↑ = Aumento, ↓ = Calo, ↔ = Nessun effetto.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
ANTIRETROVIRALI		
NRTIs		
Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C_{min} ND Didanosina C_{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Emtricitabina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Abacavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina.	Lamivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Stavudina 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C_{min} ND Stavudina C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immodificati.	Stavudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immodificati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere

		attentamente monitorati i parametri ematologici.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-somministrazione di efavirenz e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN, vedere paragrafo 5.1 di Viramune formulazioni a rilascio immediato).
Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata.	La somministrazione concomitante di Viramune con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg</u>: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1 400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Viramune non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

	Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	<u>Pazienti adulti</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg (5 compresse ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con il cibo è raccomandato in associazione con Viramune. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Viramune quando co-somministrato con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m^2 BID	<u>Pazienti pediatrici</u>: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Per i bambini, un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m^2 due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Viramune, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C_{min} di TPV.	Tipranavir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		

Enfuvirtide	A causa del percorso metabolico non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide e nevirapina.	Enfuvirtide e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti.	Maraviroc e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Viramune.	La co-somministrazione di Viramune con elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. A causa del percorso metabolico di raltegravir non sono attese interazioni.	Raltegravir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici.	L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della claritromicina ha un'attività ridotta contro il *complesso intracellulare del Mycobacterium avium* l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Viramune. Rifabutina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia a causa dell'elevata variabilità interpaziente in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla

	È stato riportato un aumento della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici, clinicamente non rilevante.	rifabutina, tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di rifampicina e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Viramune e che devono trattare pazienti infetti anche da tubercolosi, possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione a Viramune, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13 Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di co-somministrazione di questi due agenti.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Viramune non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1) ,ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa.	Adefovir e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Entecavir	Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del	Entecavir e Viramune possono essere co-

	citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	somministrati senza aggiustamenti posologici.
Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati)	Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Gli interferoni e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Ribavirina	I risultati degli studi *in vitro* hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1) ,ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Ribavirina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Telbivudina	Telbivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Telbivudina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		
Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarina	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarina è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	La co-somministrazione di Viramune non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA. DMPA e Viramune possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinil estradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di controllo delle nascite in donne che assumono Viramune (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali
Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

		diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con Viramune.
ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadone C_{min} ND Metadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	I pazienti in terapia con metadone, che iniziano il trattamento con Viramune, devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza.
PREPARATI DI ERBE MEDICINALI		
Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati di erbe medicinali a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum)*. Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del medicinale, causata dall'erba di S. Giovanni.	Prodotti a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni e Viramune non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. Il dosaggio di Viramune può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

Altre informazioni:

Metaboliti della nevirapina: Studi condotti impiegando microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina non viene influenzata dalla presenza di dapsone, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Il ketoconazolo e l'eritromicina inibiscono significativamente la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne potenzialmente fertili non devono utilizzare i contraccettivi orali come unico metodo anticoncezionale, poiché nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati al momento disponibili su donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o di tossicità sul feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. Si deve prescrivere con

cautela nevirapina a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente in donne con una conta di cellule CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 e con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma (50 o più copie/mL), queste valutazioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza evidenze per confermare che l'assenza di aumento di rischio di tossicità, riscontrata in donne pre-trattate che iniziavano il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/mL di HIV-1 nel plasma) e conta CD4+ superiore a 250 cellule/mm^3 si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati specifici per questi aspetti escludevano le donne in gravidanza e le stesse erano poco rappresentate negli studi di coorte e nelle meta-analisi.

Allattamento
Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità
Negli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state riportate evidenze di fertilità compromessa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi specifici sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con nevirapina possono sviluppare reazioni avverse come sensazione di affaticamento. Pertanto si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nello studio clinico 1100.1486 (VERxVE) le reazioni avverse più frequentemente riportate correlate alla terapia con Viramune a rilascio prolungato in pazienti naïve al trattamento (inclusa la fase di induzione con il rilascio immediato), sono state eruzione cutanea, nausea, alterazione dei test di funzionalità epatica, cefalea, affaticamento, epatite, dolore addominale, diarrea e piressia. Viramune compresse a rilascio prolungato non ha mostrato nuove reazioni avverse al farmaco che non fossero già state identificate per Viramune compresse a rilascio immediato e sospensione orale.

L'esperienza clinica acquisita successiva alla commercializzazione di nevirapina ha mostrato che le reazioni avverse più gravi sono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzione cutanea con sintomi costituzionali, quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Sono state riportate le seguenti reazioni avverse la cui causa può essere correlata alla somministrazione di Viramune compresse a rilascio prolungato. Le frequenze sotto riportate si basano sulla percentuale grezza di incidenza delle reazioni avverse osservate nei gruppi Viramune a rilascio immediato (fase di induzione, tabella 1) e Viramune a rilascio prolungato (fase randomizzata/fase di mantenimento, tabella 2) dello studio clinico 1100.1486 con 1 068 pazienti esposti a Viramune su una terapia di base tenofovir/emtricitabina.

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000)

Tabella 1: Fase di induzione con Viramune a rilascio immediato

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	granulocitopenia
Raro	anemia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea
Patologie gastrointestinali	
Comune	dolore addominale, nausea, diarrea
Non comune	vomito
Patologie epatobiliari	
Non comune	ittero, epatite fulminante (anche fatale)
Raro	epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (0,09%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	rash (6,7%)
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,2%), angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	debolezza, piressia
Esami diagnostici	
Non comune	alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia), diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo, aumento della pressione arteriosa

Tabella 2: Fase di mantenimento di Viramune a rilascio prolungato

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	anemia, granulocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea
Patologie gastrointestinali	
Comune	dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	
Comune	epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (1,6%)
Non comune	ittero, epatite fulminante (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune	rash (5,7%)
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale) (0,6%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune	artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune	debolezza
Non comune	piressia

Esami diagnostici

Comune	alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di gamma-glutamiltransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia), diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo, aumento della pressione arteriosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in altri studi con nevirapina o durante la sorveglianza post-marketing, ma non sono state osservate nello studio clinico randomizzato e controllato 1100.1486. Dato che granulocitopenia, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazione anafilattica, ittero, epatite fulminante (anche fatale), orticaria, diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo e aumento della pressione arteriosa non sono stati osservati nella fase di induzione con Viramune a rilascio immediato nel corso dello studio 1100.1486 la categoria di frequenza è stata stimata tramite calcoli statistici basati sul numero totale dei pazienti esposti a nevirapina a rilascio immediato durante la fase di induzione dello studio clinico randomizzato controllato 1100.1486 (n = 1 068).

Di conseguenza poiché anemia, granulocitopenia, reazione anafilattica, ittero, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche fatale), angioedema, diminuzione dei livelli plasmatici di fosforo ed aumento della pressione arteriosa non sono stati osservati nella fase di mantenimento con Viramune compresse a rilascio prolungato nel corso dello studio 1100.1486 la categoria di frequenza è stata stimata tramite calcoli statistici basati sul numero totale dei pazienti esposti a nevirapina a rilascio prolungato durante la fase di mantenimento dello studio clinico randomizzato controllato 1100.1486 (n = 505).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Quando nevirapina è stata utilizzata in associazione con altri agenti antiretrovirali sono state anche riportate le seguenti reazioni avverse: pancreatite, neuropatia periferica e trombocitopenia. Queste reazioni avverse sono comunemente associate con altri agenti antiretrovirali e possono verificarsi quando nevirapina è utilizzata in associazione ad altri agenti; ad ogni modo è improbabile che queste reazioni avverse siano dovute al trattamento con nevirapina. Raramente sono state riportate sindromi di insufficienza epatica-renale.

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è l'eruzione cutanea. Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state riportate ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni cutanee isolate o nell'ambito della reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfoadenopatia associate a compromissioni viscerali quali, epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

Nei pazienti trattati con nevirapina, sono state osservate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea grave si sono verificati entro le prime 6 settimane di trattamento e per alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione; per un paziente si è dovuto ricorrere ad un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio 1100.1486 (VERxVE) pazienti naïve agli antiretrovirali sono stati trattati con una dose di induzione di Viramune 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni (n = 1 068) e quindi randomizzati a ricevere o Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base. I dati di sicurezza includevano tutte le visite fino al momento in cui l'ultimo paziente aveva completato le 144 settimane dello studio. Sono inclusi anche i dati di sicurezza delle visite effettuate durante l'estensione in aperto successiva alla settimana 144 (alla quale potevano partecipare i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento che avessero completato la fase di 144 settimane in cieco). Eruzioni cutanee gravi o pericolose per la vita, considerate correlate al trattamento con nevirapina, si sono verificate nell'1,1% dei pazienti durante la fase di induzione con Viramune a rilascio immediato. Eruzioni cutanee gravi si sono verificate rispettivamente nell'1,4% e nello 0,2% dei pazienti trattati con Viramune a rilascio immediato e Viramune a rilascio prolungato durante la fase randomizzata. Durante la fase randomizzata di questo studio non sono state riportate eruzioni cutanee pericolose per la vita (Grado 4) considerate correlate a Viramune. Sono stati riportati nello studio sei casi di sindrome di Stevens-Johnson; verificatisi tutti tranne uno entro i primi 30 giorni di trattamento con nevirapina.

Nello studio 1100.1526 (TRANxITION) i pazienti trattati con Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno per almeno 18 settimane sono stati randomizzati a ricevere Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno (n = 295) o a rimanere in terapia con Viramune a rilascio immediato (n = 148). In questo studio, in entrambi i gruppi, non sono state osservate eruzioni cutanee di Grado 3 o 4.

Apparato epato-biliare

Aumenti nei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFTs), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, rappresentano le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero. Casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa l'epatite fulminante fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con nevirapina. Il migliore fattore predittivo di un evento epatico grave è il riscontro di alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio 1100.1486 (VERxVE) pazienti naïve agli antiretrovirali sono stati trattati con una dose di induzione di Viramune 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni e quindi randomizzati a ricevere o Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di fondo. I pazienti sono stati arruolati con conta di CD4+ < 250 cellule/mm^3 per le donne e < 400 cellule/mm^3 per gli uomini. In questo studio dati sui potenziali sintomi di eventi epatici sono stati raccolti prospetticamente. I dati di sicurezza includono tutte le visite del paziente fino al

completamento da parte dell'ultimo paziente della settimana 144 dello studio. L'incidenza degli eventi epatici sintomatici durante la fase di induzione con Viramune a rilascio immediato è stata del 0,5%. Dopo il periodo di induzione l'incidenza degli eventi epatici sintomatici è stata del 2,4% nel gruppo trattato con Viramune a rilascio immediato e del 1,6% nel gruppo trattato con Viramune a rilascio prolungato. Globalmente nello studio VERxVE, l'incidenza di eventi epatici sintomatici era confrontabile fra uomini e donne.

Nello studio 1100.1526 (TRANxITION) in entrambi i gruppi, non sono stati osservati eventi epatici sintomatici di Grado 3 o 4.

Popolazione pediatrica
Sulla base dei dati di uno studio clinico condotto con Viramune compresse a rilascio immediato e sospensione orale su 361 pazienti in età pediatrica la maggior parte dei quali trattata con ZVD o/e ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina erano simili a quelli osservati negli adulti. La granulocitopenia è stata osservata più frequentemente nei bambini. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al medicinale si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nello studio ACTG 245, in doppio cieco controllato verso placebo, la frequenza di granulocitopenia grave correlata al medicinale è stata di 5/305 (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di transizione Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio con Viramune a rilascio immediato a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6 000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, debolezza, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

É stato riportato un caso di sovradosaggio massivo, accidentale in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. É stata osservata neutropenia lieve isolata e iperlactatemia, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era nella norma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidi della transcrittasi inversa, codice ATC J05AG01.

Meccanismo d'azione

La nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1. La nevirapina è un inibitore non competitivo della transcriptasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla transcriptasi inversa HIV-2 o sulle DNA polimerasi eucariotiche α, β, γ, o δ.

Attività antivirale *in vitro*

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC_{50} (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM, contro gruppi di isolati M HIV-1 da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2 923 isolati clinici soprattutto di subtipo B HIV-1, il valore mediano di EC_{50} era pari a 90 nM. Valori simili di EC_{50} sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati di gruppi O HIV-1 e HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5) additiva all'attività antagonista dell'inibitore della proteasi ritonavir o dell'inibitore di fusione enfuvirtide. Nevirapina ha mostrato un'azione additiva all'attività sinergica anti-HIV-1 in associazione con gli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, e gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir e zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è antagonizzata dal medicinale anti-HBV adefovir e dal medicinale anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistenza

Ceppi virali HIV-1 con ridotta suscettibilità alla nevirapina (da 100 a 250 volte), possono riprodursi in coltura cellulare. L'analisi genotipica ha evidenziato la comparsa di mutazioni nei geni Y181C e/o V106A della RT virale in funzione del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina in coltura cellulare non era alterato quando la selezione includeva nevirapina in associazione a altri NNRTI.

L'analisi genotipica di isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che erano in fallimento virologico (n = 71) trattati con nevirapina una volta al giorno (n = 25) o due volte al giorno (n = 46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane evidenziava che, rispettivamente, gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano una o più delle seguenti sostituzioni associate alla resistenza agli NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

L'analisi genotipica è stata condotta su isolati provenienti da 86 pazienti naïve agli antiretrovirali che avevano sospeso lo studio VERxVE (1100.1486) dopo aver manifestato fallimento virologico (rebound, risposta parziale) o a causa di un evento avverso o per un transitorio aumento della carica virale durante lo studio. L'analisi di questi campioni di pazienti trattati con Viramune a rilascio immediato due volte al giorno o con Viramune a rilascio prolungato una volta al giorno in associazione con tenofovir e emtricitabina ha evidenziato che gli isolati di 50 pazienti presentavano mutazioni della resistenza attese con un regime terapeutico basato su nevirapina. Di questi 50 pazienti, 28 hanno sviluppato resistenza a efavirenz e 39 a etravirina (con mutazione della resistenza Y181C emergente più frequentemente). Non sono state riscontrate differenze legate alle formulazioni assunte (rilascio immediato due volte al giorno o rilascio prolungato una volta al giorno).

Le mutazioni osservate in occasione del fallimento erano quelle attese con un regime terapeutico basato su nevirapina. Sono state osservate due nuove sostituzioni sui codoni associati in precedenza alla resistenza alla nevirapina: un paziente con Y181I nel gruppo trattato con Viramune a rilascio prolungato e un paziente con Y188N nel gruppo trattato con Viramune a rilascio immediato; la resistenza alla nevirapina è stata confermata dal fenotipo.

Resistenza crociata

In vitro è stata osservata una rapida insorgenza di ceppi di HIV con resistenza crociata agli inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI). Resistenza crociata a efavirenz è attesa dopo fallimento virologico a nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, un regime terapeutico

con etravirina può essere prescritto successivamente. Resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi o inibitoti dell'entrata è improbabile a causa dei diversi enzimi coinvolti. Analogamente il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è ridotto poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla transcriptasi inversa.

Risultati clinici

Viramune è stato studiato sia in pazienti non sottoposti a precedenti terapie che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi clinici con compresse a rilascio prolungato

L'efficacia clinica di Viramune a rilascio prolungato si basa sui dati a 48 settimane di uno studio randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, di fase 3 (VERxVE-studio 1100.1486) su pazienti naïve e sui dati a 24 settimane da uno studio randomizzato, in aperto, su pazienti che sono passati dal trattamento con Viramune compresse a rilascio immediato due volte al giorno a Viramune compresse a rilascio prolungato una volta al giorno (TRANxITION – studio 1100.1526).

Pazienti naïve al trattamento
VERxVE (studio 1100.1486) è uno studio di fase 3 nel quale i pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto Viramune 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per 14 giorni e quindi sono stati randomizzati a ricevere o Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno o Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Tutti i pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base. La randomizzazione è stata stratificata valutando il livello di HIV-1 RNA (≤ 100 000 copie/mL e > 100 000 copie/mL) al basale. Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche Demografiche e della Patologia al Basale nello studio 1100.1486

	Viramune rilascio immediato n = 508*	**Viramune rilascio prolungato** n = 505
Genere		
- Maschi	85%	85%
- Femmine	15%	15%
Razza		
- Bianchi	74%	77%
- Neri	22%	19%
- Asiatici	3%	3%
- Altro**	1%	2%
Regione		
- Nord America	30%	28%
- Europa	50%	51%
- America Latina	10%	12%
- Africa	11%	10%
HIV-1 RNA Plasmatico Basale (log_{10} copie/mL)		
- Media (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66%	67%
- > 100 000	34%	33%
Conta di CD4+ Basale (cellule/mm^3)		
- Media (SD)	228 (86)	230 (81)
Sottotipo di HIV-1		
- B	71%	75%
- Non-B	29%	24%

* Inclusi 2 pazienti che erano stati randomizzati ma mai trattati con i medicinali in cieco.
** Inclusi Indiani Americani / nativi dell'Alaska e delle isole hawaiane/del Pacifico.

La Tabella 2 descrive i risultati dello studio VERxVE (1100.1486) alla settimana 48. Questi dati includono tutti pazienti randomizzati dopo il periodo di 14 giorni di induzione con Viramune a rilascio immediato e trattati con almeno una dose di medicinale in cieco.

Tabella 2: Risultati alla settimana 48 nello studio 1100.1486*

	Viramune a rilascio immediato n = 506	**Viramune a rilascio prolungato n = 505**
Risposta virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL)	75,9%	81,0%
Fallimento virologico	5,9%	3,2%
- Mai soppressa fino alla settimana 48 - Rebound	2,6% 3,4%	1,0% 2,2%
Sospensione del medicinale prima della settimana 48	18,2%	15,8%
- Morte - Eventi avversi - Altro**	0,6% 8,3% 9,3%	0,2% 6,3% 9,4%

* Inclusi i pazienti trattati con almeno una dose del medicinale in cieco dopo la randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti che hanno sospeso il trattamento dopo il periodo di induzione.

** Inclusi i pazienti persi al follow-up, ritiro del consenso, mancanza di compliance, mancanza di efficacia, gravidanza ed altro.

Alla settimana 48, la variazione media dal valore basale per la conta delle cellule CD4+ era rispettivamente di 184 cellule/mm^3 per il gruppo trattato con Viramune a rilascio immediato e 197 cellule/mm^3 per il gruppo trattato con Viramune a rilascio prolungato.

La Tabella 3 mostra i risultati alla settimana 48 dello studio 1100.1486 (dopo la randomizzazione) per carica virale al basale.

Tabella 3: Risultati alla settimana 48 dello studio 1100.1486 per carica virale al basale *

	Risposta/totale (%)		**Differenza in % (95% IC)**
	Viramune a rilascio immediato	**Viramune a rilascio prolungato**	
Classe per carica virale di HIV−1 al basale (copie/mL)			
- ≤ 100 000 - > 100 000	240/303 (79,2%) 144/203 (70,9%)	267/311 (85,0%) 142/194 (73,2%)	6,6 (0,7, 12,6) 2,3 (−6,6, 11,1)
Totale	**384/506 (75,9%)**	**409/505 (81,0%)**	**4,9 (−0,1, 10,0)****

* Inclusi i pazienti trattati con almeno una dose del medicinale in cieco dopo la randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti che hanno sospeso il trattamento dopo il periodo di induzione.

** Basato sulla statistica di Cochran con continuità di correzione per la varianza di calcolo

La percentuale complessiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento osservata nello studio 1100.1486 (inclusa la fase di induzione), indipendentemente dalla formulazione è 793/1 068 = 74,3 5. Il denominatore 1 068 include 55 pazienti che hanno sospeso il trattamento durante la fase di induzione e due pazienti randomizzati ma mai trattati con il medicinale randomizzato. Il numeratore 793 rappresenta il numero di pazienti che hanno risposto al trattamento alla settimana 48 (384 appartenevano al gruppo trattato con il rilascio immediato e 409 al gruppo trattato con il rilascio prolungato).

Lipidi, Variazione rispetto al basale
Le variazioni dei lipidi a digiuno rispetto al basale sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Elenco dei valori lipidici di laboratorio al basale (screening) ed alla settimana 48 - studio 1100.1486

	Viramune a rilascio immediato			Viramune a rilascio prolungato		
	Basale (media) n = 503	**Settimana 48 (media) n = 407**	**Variazione percentuale* n = 406**	**Basale (media) n = 505**	**Settimana 48 (media) n = 419**	**Variazione percentuale* n = 419**
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Colesterolo totale (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Colesterolo totale /HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridi (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* La variazione percentuale è data per ogni paziente dalla mediana delle variazioni alla settimana 48 e non è la semplice differenza tra i valori medi rispettivamente al basale e alla settimana 48.

Pazienti passati da Viramune a rilascio immediato a Viramune a rilascio prolungato
TRANxITION (studio 1100.1526) è uno studio di fase 3 per valutare la sicurezza e l'attività antivirale in pazienti passati da Viramune a rilascio immediato a Viramune a rilascio prolungato. In questo studio in aperto, 443 pazienti già in trattamento con una terapia antivirale contenente Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno e con HIV-1 RNA < 50 copie/mL, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno o a Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno. Circa metà dei pazienti ricevevano tenofovir + emtricitabina come terapia di base, mentre i restanti pazienti erano trattati con abacavir solfato + lamivudina o zidovudina + lamivudina. Circa la metà dei pazienti era in trattamento da almeno tre anni con Viramune a rilascio immediato prima di entrare nello studio 1100.1526.

Alla settimana 24 dopo la randomizzazione nello studio TRANxITION, rispettivamente il 92,6% dei pazienti trattati con Viramune 200 mg a rilascio immediato due volte al giorno e il 93,6% dei pazienti trattati con Viramune 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno, continuavano ad avere HIV-1 RNA < 50 copie/mL.

Popolazione pediatrica
I risultati dell'analisi alla settimana 48 dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che nevirapina è ben tollerata ed efficace nel trattamento dei pazienti pediatrici che hanno assunto il farmaco secondo due diverse posologie: un gruppo ha assunto la dose di 4/7 mg/kg, e un gruppo la dose di 150 mg/m^2. In entrambi i gruppi è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ alla settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In questo studio a 48 settimane in entrambi i gruppi non sono stati osservati risultati inattesi relativi alla sicurezza del prodotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:
La farmacocinetica della nevirapina è stata analizzata in uno studio a dose singola (studio 1100.1485) condotto con Viramune a rilascio prolungato in 17 volontari sani. La biodisponibilità relativa della nevirapina quando somministrata come una compressa da 400 mg di Viramune a rilascio prolungato, rispetto a due compresse da 200 mg di Viramune a rilascio immediato, era approssimativamente del 75%. La concentrazione plasmatica media al picco della nevirapina era 2 060 ng/mL misurata ad una media di 24,5 ore dopo la somministrazione di 400 mg di Viramune compresse a rilascio prolungato.

La farmacocinetica di Viramune a rilascio prolungato è stata valutata anche in uno studio di farmacocinetica a dose multipla (studio 1100.1489) condotto in 24 pazienti affetti da infezione da HIV-1, passati dalla terapia cronica con Viramune a rilascio immediato alla terapia con Viramune a rilascio prolungato. La $AUC_{0\text{-}24,ss}$ e la $C_{min,ss}$ della nevirapina misurate dopo 19 giorni di somministrazione di Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno a digiuno,

erano rispettivamente circa l'80% e il 90% dell'$AUC_{0-24,ss}$ e della $C_{min,ss}$ rispetto a quando i pazienti erano trattati con Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato due volte al giorno. La media geometrica della $C_{min,ss}$ della nevirapina era 2 770 ng/mL.

Quando Viramune a rilascio prolungato è stato somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi, la $AUC_{0-24,ss}$ e la $C_{min,ss}$ della nevirapina erano rispettivamente circa il 94% e il 98% dell'$AUC_{0-24,ss}$ e della $C_{min,ss}$ rispetto a quando i pazienti erano trattati con Viramune compresse a rilascio immediato. Le variazioni farmacocinetiche della nevirapina osservate tra la somministrazione di Viramune compresse a rilascio prolungato a digiuno e con l'assunzione di cibo non sono considerate clinicamente rilevanti. Viramune compresse a rilascio prolungato può essere assunto con o senza cibo.

Alcuni pazienti hanno riportato la presenza nelle feci di residui che possono somigliare a compresse intatte. Dai dati finora disponibili, ciò non ha mostrato influire sulla risposta terapeutica.

Distribuzione: La nevirapina è lipofila e praticamente indissociata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa nei volontari sani adulti, il volume di distribuzione (Vdss) della nevirapina è risultato di 1,21 ± 0,09 l/kg, indice dell'ampia distribuzione della nevirapina nell'uomo. La nevirapina attraversa rapidamente la placenta e si ritrova nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e 10 µg/mL, la nevirapina si lega per il 60% circa alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n = 6) sono risultate pari al 45% (± 5%) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde circa alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione: Studi *in vivo* nell'uomo e studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che la nevirapina subisce ampiamente la biotrasformazione ossidativa da parte del citocromo P450, con formazione di diversi metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo della nevirapina è mediato principalmente dagli isoenzimi del citocromo P450 della famiglia CYP3A, benché altri isoenzimi possano avere un ruolo secondario. In uno studio sull'escrezione mediante bilancio di massa in 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo *steady-state* e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina ^{14}C, è stato individuato circa il 91,4 ± 10,5% della dose radiomarcata, di cui l'81,3 ± 11,1% nelle urine, che rappresentano la principale via di eliminazione, e il 10,1 ± 1,5% nelle feci. Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80% è rappresentata dai coniugati glucuronici dei metaboliti idrossilati. Pertanto la metabolizzazione ad opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione nell'uomo. Solo una piccola frazione (< 5%) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3% della dose totale) è rappresentata dal farmaco tal quale, quindi l'escrezione renale svolge un ruolo secondario nell'eliminazione del principio attivo.

È dimostrato che la nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici citocromo P450 dipendenti. La farmacocinetica dell'autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio nella *clearance* orale apparente della nevirapina che va da 1,5 a 2 volte quando si passa da una singola dose a 2 o 4 settimane, rispettivamente, di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una riduzione dell'emivita nell'ultima fase di eliminazione della nevirapina dal plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25-30 ore in seguito al trattamento a dosi ripetute di 200-400 mg al giorno.

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina a rilascio immediato è stata paragonata in 23 pazienti con disfunzione renale sia lieve (50 ≤ CLcr < 80 mL/min), sia moderata (30 ≤ CLcr < 50 mL/min), che grave (CLcr < 30 mL/min), insufficienza renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale (CLcr > 80 mL/min). L'insufficienza renale (lieve, moderata e grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina per gli adulti con una dose

addizionale di 200 mg di compresse a rilascio immediato in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente pazienti con CLcr ≥ 20 mL/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina. Nei pazienti pediatrici con disfunzione renale sottoposti a dialisi, si raccomanda successivamente ad ogni dialisi un ulteriore dose di Viramune sospensione orale o compresse a rilascio immediato pari al 50% della dose giornaliera raccomandata di Viramune sospensione orale o compresse a rilascio immediato, per compensare gli effetti della dialisi sulla clearance della nevirapina. Viramune compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale e deve essere utilizzato Viramune compresse a rilascio immediato.

Insufficienza epatica: è stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore di compromissione epatica, così suddivisi
compromissione lieve (n = 17; punteggio 1-2 della scala di Ishak),
compromissione moderata (n = 20; punteggio 3-4 della scala di Ishak),
compromissione grave (n = 9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio assumevano Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato due volte al giorno per almeno 6 settimane, prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio l'andamento farmacocinetico della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di valle di nevirapina a valle superiori a 9 000 ng/mL (2 volte superiori il valore medio usuale). I pazienti con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta del medicinale.

Uno studio di farmacocinetica effettuato in pazienti negativi all'HIV, con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), trattati con dose singola di 200 mg di Viramune compresse a rilascio immediato, ha evidenziato un significativo aumento dell'AUC della nevirapina in un paziente Child-Pugh B con ascite, suggerendo che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico. Poiché nevirapina a dosi multiple induce il proprio metabolismo, questo studio a dose singola può non riflettere l'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dose multipla (vedere paragrafo 4.4). Viramune compresse a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica e deve essere utilizzato Viramune a rilascio immediato.

Genere
Nello studio internazionale 2NN con Viramune a rilascio immediato, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1 077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo, né l'indice di massa corporea (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea.

Gli effetti del genere sulla farmacocinetica di Viramune a rilascio prolungato sono stati valutati nello studio 1100.1486. Le pazienti di sesso femminile tendono ad avere concentrazioni di valle più alte (approssimativamente del 20-30%) sia nel gruppo in trattamento con Viramune a rilascio prolungato che con Viramune a rilascio immediato.

Anziani
La farmacocinetica della nevirapina negli adulti affetti da infezione da HIV-1 non sembra essere influenzata dall'età (intervallo 18-68 anni). La nevirapina non è stata studiata in modo specifico in pazienti di età superiore a 65 anni. I pazienti neri (n = 80/gruppo) nello studio 1100.1486 mostravano concentrazioni di valle superiori di circa il 30% rispetto ai pazienti caucasici (250-325 pazienti/gruppo) sia nel gruppo trattato con Viramune a rilascio immediato che nel gruppo

trattato con Viramune a rilascio prolungato, nel corso delle 48 settimane di trattamento ad un dosaggio di 400 mg/giorno.

Popolazione pediatrica
I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina in pazienti di età pediatrica derivano da due principali studi: uno studio della durata di 48 settimane condotto in Sud Africa (BI 1100.1368) su 123 pazienti positivi all'HIV-1 di età compresa tra 3 mesi e 16 anni mai sottoposti a terapia antiretrovirale e da un'analisi consolidata di cinque protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) che comprendevano 495 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 19 anni.

I dati di farmacocinetica su 33 pazienti (intervallo di età 0,77-13,7 anni), appartenenti al gruppo di campionatura intensiva, hanno dimostrato che la clearance di nevirapina aumenta con l'aumentare dell'età proporzionalmente all'incremento della superficie corporea. Dosaggi di nevirapina pari a 150 mg/m^2 BID (dopo un periodo di induzione a 150 mg/m^2 QD) hanno prodotto una media geometrica o un valore medio di valle delle concentrazioni di nevirapina compresi tra 4 e 6 µg/mL (obiettivo derivato dai dati nell'adulto). Inoltre le concentrazioni di nevirapina di valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

L'analisi consolidata dei protocolli di Gruppi di Studi Clinici in Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 e 403 ha consentito la valutazione di pazienti pediatrici con meno di 3 mesi di età (n = 17) arruolati in questi studi PACTG. Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina osservate erano comprese nell'intervallo osservato negli adulti e nella restante popolazione pediatrica, ma con maggior variabilità tra i pazienti, in particolare nel secondo mese di età.

La farmacocinetica di Viramune a rilascio prolungato è stata valutata nello studio 1100.1518. Ottantacinque pazienti (da 3 a < 18 anni) sono stati trattati con dosi di Viramune a rilascio immediato calcolate sulla base del peso o della superficie corporea per un minimo di 18 settimane e quindi sono passati al trattamento con Viramune compresse a rilascio prolungato (2 × 100 mg, 3 × 100 mg o 1 × 400 mg una volta al giorno) in associazione con altri antiretrovirali per 10 giorni. I rapporti delle medie geometriche osservate per Viramune a rilascio prolungato rispetto a quelle di Viramune a rilascio immediato erano ~90% per la $C_{min,ss}$ e per la AUC_{ss} con il 90% di intervalli di confidenza, compresi tra 80%-125%; il rapporto per la $C_{max,ss}$ era più basso e coerente con una formulazione a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno. La media geometrica delle concentrazioni plasmatiche minime prima del dosaggio, allo steady-state, con Viramune a rilascio prolungato erano rispettivamente 3 880 ng/mL, 3 310 ng/mL e 5 350 ng/mL nei gruppi di età da 3 a < 6 anni, da 6 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni. Complessivamente l'esposizione nei bambini era simile a quella osservata negli adulti trattati con Viramune a rilascio prolungato nello studio 1100.1486.

Negli studi di biodisponibilità a dose singola, con gruppi paralleli (studi 1100.1517 e 1100.1531), le compresse da 50 e 100 mg di Viramune a rilascio prolungato hanno mostrato assorbimento prolungato e concentrazioni massime più basse, caratteristiche del rilascio esteso, simili ai risultati di confronto tra 400 mg compresse a rilascio prolungato e Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità diversi da quelli osservati negli studi clinici. Negli studi di cancerogenesi, la nevirapina ha causato tumori del fegato nel topo e nel ratto. Queste evidenze sono più probabilmente dovute al fatto che la nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, piuttosto che ad un meccanismo di azione genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (come monoidrato)
Ipromellosa
Ferro ossido giallo
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Se si opta per i flaconi, il medicinale deve essere utilizzato entro 2 mesi dalla apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di mantenimento:
Blister di polivinil cloruro (PVC)/alluminio. Confezioni contenenti 30 o 90 compresse a rilascio prolungato.
o
Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di plastica e sigillato a induzione.
Il flacone contiene 30 compresse a rilascio prolungato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/007 (30 compresse, flacone)
EU/1/97/055/008 (30 compresse, blister)
EU/1/97/055/009 (90 compresse, blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 1998
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Viramune 200 mg Compresse

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Viramune 50 mg/5 mL Sospensione orale e Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 200 mg compresse
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse
120 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/001 [60 compresse]
EU/1/97/055/003 [120 compresse]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 200 mg compresse
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione di inizio trattamento contenente 14 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 200 mg compresse
nevirapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 50 mg/5 mL sospensione orale
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione orale contiene 10 mg di nevirapina (come emiidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene saccarosio, sorbitolo, metil-paraidrossibenzoato, propil-paraidrossibenzoato (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

240 mL sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale
Agitare delicatamente prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Il prodotto deve essere usato entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viramune 50 mg/5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 50 mg/5 mL sospensione orale
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione orale contiene 10 mg di nevirapina (come emiidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene saccarosio, sorbitolo, metil-paraidrossibenzoato, propil-paraidrossibenzoato
(vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

240 mL sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Agitare delicatamente prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Il prodotto deve essere usato entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale
Una volta al giorno
Inghiottire le compresse intere, non masticarle, dividerle o frantumarle

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Utilizzare entro 2 mesi dopo la prima apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale
Una volta al giorno
Inghiottire le compresse intere, non masticarle, dividerle o frantumarle

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Utilizzare entro 2 mesi dopo la prima apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale
Una volta al giorno
Inghiottire le compresse intere, non masticarle, dividerle o frantumarle

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/055/008 [30 compresse a rilascio prolungato]
EU/1/97/055/009 [90 compresse a rilascio prolungato]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato
nevirapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viramune 200 mg compresse
nevirapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Viramune e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune
3. Come prendere Viramune
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viramune
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viramune e a cosa serve

Viramune appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiretrovirali, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Il principio attivo del medicinale è chiamato nevirapina. Nevirapina appartiene a una classe di medicinali anti-HIV chiamati inibitori della transcrittasi inversa non-nucleosidici (NNRTI). La transcrittasi inversa è un enzima di cui l'HIV ha bisogno per moltiplicarsi. Nevirapina blocca l'attività della transcrittasi inversa. Bloccando l'attività della transcrittasi inversa, Viramune aiuta a controllare l'infezione da HIV-1.

Viramune è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1.
Deve assumere Viramune con altri medicinali antiretrovirali. Il medico le raccomanderà i medicinali più indicati per lei.

Se Viramune è stato prescritto per il bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono indirizzate a lui (in questo caso intenda "il bambino" laddove il foglio si riferisca a lei).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune

Non prenda Viramune
- se è allergico a nevirapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha assunto Viramune in precedenza e ha dovuto sospendere il trattamento perché ha sofferto di:
  - grave eruzione cutanea
  - eruzione cutanea con altri sintomi, per esempio:
    - febbre
    - vescicole
    - ulcere nella bocca
    - infiammazione oculare

    - gonfiore facciale
    - gonfiore generale
    - fiato corto
    - dolori muscolari o articolari
    - stato di malessere generale
    - dolore addominale
  - reazioni di ipersensibilità (allergiche)
  - infiammazione del fegato (epatite)
- se ha una malattia del fegato grave
- se in passato ha dovuto sospendere il trattamento con Viramune per alterazioni della funzionalità del fegato
- se sta assumendo medicine contenenti l'estratto dell'erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum). Questa sostanza può impedire a Viramune di agire in modo corretto.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viramune.
Durante le prime 18 settimane di terapia con Viramune è molto importante che lei e il medico prestiate attenzione alla comparsa di eventuali segni di reazioni che riguardano il fegato o cutanee. Esse possono diventare gravi e perfino pericolose per la vita. Lei è esposto al maggior rischio di tali reazioni durante le prime 6 settimane di trattamento.

Se si verifica una grave eruzione cutanea o ipersensibilità (ovvero reazioni allergiche che possono comparire in forma di eruzione) accompagnate da altri effetti indesiderati quali
- **febbre,**
- **vescicole,**
- **ulcere nella bocca,**
- **infiammazione oculare,**
- **gonfiore facciale,**
- **gonfiore generale,**
- **respiro corto,**
- **dolori muscolari o articolari,**
- **stato di malessere generale,**
- **o dolore addominale**

DEVE INTERROMPERE L'ASSUNZIONE DI VIRAMUNE E CONTATTARE IMMEDIATAMENTE il medico poiché tali reazioni possono essere potenzialmente pericolose per la vita o causare la morte.
Se ha avuto solo una lieve eruzione cutanea senza nessun'altra reazione, informi ugualmente il medico immediatamente, che la avviserà se deve sospendere l'assunzione di Viramune.

Se insorgono sintomi che indicano danno al fegato, quali
- **perdita di appetito,**
- **sensazione di malessere (nausea),**
- **vomito,**
- **colorito giallo (ittero),**
- **dolore addominale**

deve sospendere l'assunzione di Viramune e deve contattare immediatamente il medico.

Se sviluppa gravi reazioni che riguardano il fegato, cutanee o di ipersensibilità mentre assume Viramune, NON LO DEVE PIÙ ASSUMERE senza aver prima consultato il medico.
Deve assumere esclusivamente la dose di Viramune prescritta dal medico. Questo è particolarmente importante durante i primi 14 giorni di trattamento (vedere più informazioni in "*Come prendere Viramune*").

I seguenti pazienti sono a maggior rischio di sviluppare problemi al fegato:
- donne
- pazienti co-infetti con epatite B o C
- pazienti con valori anormali dei test di funzionalità del fegato

- pazienti mai trattati in precedenza con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³)
- pazienti già trattati in precedenza, con carica virale di HIV-1 rilevabile nel sangue e con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica (malattia che definisce l'AIDS), subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informare il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

In pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione può verificarsi un cambiamento del grasso corporeo. Contatti il medico se nota alterazioni del grasso corporeo (vedere paragrafo 4 *"Possibili effetti indesiderati"*).

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo, causata dal ridotto afflusso di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave debolezza del sistema immunitario e un più elevato indice di massa corporea possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, ginocchia e spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Se sta assumendo in concomitanza nevirapina e zidovudina, informi il medico poiché può avere bisogno di controllare i livelli di globuli bianchi nel sangue.
Non prenda Viramune dopo esposizione al virus dell'HIV se non le è stata diagnosticata la malattia e non le è stato prescritto dal medico.

Prednisone non deve essere utilizzato per trattare un'eruzione cutanea correlata all'assunzione di Viramune.

Se sta assumendo contraccettivi orali (ad esempio "la pillola") od altri metodi ormonali di controllo delle nascite durante il trattamento con Viramune, deve utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo a barriera (ad esempio un profilattico) per prevenire una gravidanza ed ulteriore trasmissione dell'HIV.
Se è in terapia ormonale sostitutiva post-menopausa, chieda consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Se sta assumendo o le è stata prescritta rifampicina per trattare la tubercolosi, informi il medico prima di assumere questo medicinale con Viramune.

Bambini e adolescenti
Viramune compresse può essere assunto da:
- bambini di almeno 16 anni
- bambini di età inferiore a 16 anni che:
    - pesano almeno 50 kg
    - o hanno una superficie corporea superiore a 1,25 metri quadrati.

Per i bambini più piccoli è disponibile la forma farmaceutica sospensione orale.

Altri medicinali e Viramune
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico di tutti i medicinali che assume prima di iniziare il trattamento con Viramune. Il medico potrebbe aver bisogno di controllare se continuano ad essere efficaci e di modificarne il dosaggio. Legga con attenzione il foglio illustrativo di tutti gli altri medicinali per l'HIV che sta assumendo in associazione a Viramune.

È particolarmente importante che comunichi al medico se sta assumendo o ha recentemente assunto:
- erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, medicinale per il trattamento della depressione)
- rifampicina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- rifabutina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- macrolidi es. claritromicina (medicinale per il trattamento delle infezioni batteriche)
- fluconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- ketoconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- itraconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- metadone (medicinale per il trattamento delle dipendenze da oppio)
- warfarin (medicinale per la riduzione della coagulazione del sangue)
- contraccettivi ormonali (es. la "pillola")
- atazanavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- lopinavir/ritonavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- fosamprenavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- efavirenz (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- etravirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- rilpivirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- zidovudina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- elvitegravir/cobicistat (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)

Il medico controllerà con attenzione l'effetto di Viramune e di ciascuno di questi medicinali se li sta assumendo in associazione.

Se è sottoposto a dialisi renale, il medico prenderà in considerazione un aggiustamento della dose di Viramune, poiché la dialisi può parzialmente rimuovere Viramune dal sangue.

Viramune con cibo e bevande
Non ci sono limitazioni circa l'assunzione di Viramune con cibo e bevande.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L'allattamento ***non è raccomandato*** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.
Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno ***deve parlarne con*** il medico ***il prima possibile***.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante l'utilizzo di Viramune si può manifestare senso di affaticamento. Sia cauto quando è impegnato in attività quali guidare od utilizzare qualsiasi strumento o macchinario. Se prova un senso di affaticamento deve evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare o utilizzare qualsiasi strumento o macchinario.

Viramune contiene lattosio e sodio
Viramune compresse contiene lattosio (zucchero del latte).
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Viramune compresse contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere Viramune

Non deve assumere Viramune di sua iniziativa. Deve assumerlo in associazione ad almeno altri due medicinali antiretrovirali. Il medico le prescriverà i medicinali più indicati per lei.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose:

La dose è di una compressa da 200 mg al giorno per i primi 14 giorni di trattamento (“fase di induzione”). Dopo 14 giorni la dose abituale è una compressa da 200 mg due volte al giorno.

È molto importante che assuma una sola compressa al giorno di Viramune per i primi 14 giorni (“fase di induzione”). Se manifesta una qualsiasi eruzione cutanea in questo periodo, non aumenti la dose, ma contatti il medico.

La “fase iniziale” di 14 giorni ha dimostrato di ridurre l’incidenza di reazioni cutanee.

Poiché Viramune deve sempre essere assunto con altri medicinali antiretrovirali, deve seguire con attenzione anche le istruzioni relative agli altri medicinali che sta assumendo, esse sono disponibili nei rispettivi fogli illustrativi.

Viramune è anche disponibile in formulazione liquida, come sospensione orale liquida, che è particolarmente indicata in caso di:
- problemi nel deglutire le compresse
- o bambini che pesano meno di 50 kg
- o bambini la cui superficie corporea sia inferiore a 1,25 metri quadrati (il medico calcolerà la superficie corporea)

Deve continuare a prendere Viramune per il tempo stabilito dal medico.

Come spiegato nel paragrafo *“Avvertenze e precauzioni”*, sopra descritto, il medico effettuerà periodici controlli come esami della funzionalità del fegato e valuterà la comparsa di effetti indesiderati, come l’eruzione cutanea. A seconda dell’esito il medico potrà decidere di interrompere temporaneamente o smettere il trattamento con Viramune. Il medico potrà decidere se ricominciare il medicinale con un dosaggio più basso.

Prenda Viramune compresse solo per bocca. Non mastichi le compresse. Può assumere Viramune con o senza cibo.

Se prende più Viramune di quanto deve
Non assuma più Viramune di quanto prescritto dal medico e descritto in questo foglio illustrativo. Al momento ci sono poche informazioni sugli effetti del sovradosaggio da Viramune. In caso abbia assunto più Viramune della dose prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di prendere Viramune
Cerchi di non saltare nessuna dose. Se si accorge entro 8 ore di aver dimenticato una dose, prenda la dose saltata il più presto possibile. Se sono trascorse più di 8 ore, prenda soltanto la dose successiva all’ora prevista.

Se interrompe il trattamento con Viramune
Prendendo tutte le dosi nei tempi appropriati:
- aumenta notevolmente l'efficacia dei suoi medicinali antiretrovirali
- diminuisce le possibilità che l'infezione da HIV diventi resistente ai medicinali che sta assumendo.

É importante continuare ad assumere Viramune correttamente, come sopra descritto, a meno che il medico non le chieda di interrompere il trattamento.

Se sospende Viramune per più di 7 giorni, il medico le spiegherà come ricominciare i 14 giorni di "fase di induzione" (sopra descritta) prima di ritornare alla dose di due compresse al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come descritto sopra, in *"Avvertenze e precauzioni"*, i più importanti effetti indesiderati di Viramune sono rappresentati da reazioni della pelle e seri danni al fegato, che possono essere gravi e pericolosi per la vita. Queste reazioni si manifestano principalmente nelle prime 18 settimane di trattamento con Viramune. Questo è quindi un periodo importante che richiede uno stretto controllo da parte del medico.

Se nota qualsiasi segno di reazione della pelle informi immediatamente il medico.

Quando si verifica, l'eruzione è normalmente lieve o moderata. Comunque, in alcuni pazienti un'eruzione, che appare come una eruzione cutanea con vescicole, può essere grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) e sono stati riportati casi di morte. La maggior parte dei casi sia come reazioni cutanee gravi sia come reazioni cutanee lievi/moderate si sono verificati nelle prime sei settimane di trattamento.

Se si verifica un'eruzione e avverte anche una sensazione di malessere, deve interrompere il trattamento ed andare immediatamente dal medico.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (allergiche). Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di anafilassi (una grave forma di reazione allergica) con sintomi quali:
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso
- difficoltà a respirare (spasmo bronchiale)
- shock anafilattico

Le reazioni di ipersensibilità possono anche manifestarsi come eruzioni cutanee con altri effetti collaterali quali:
- febbre
- vescicole della pelle
- ulcere nella bocca
- infiammazione degli occhi
- gonfiore del viso
- gonfiore generale
- respiro corto

- dolori muscolari o articolari
- riduzione del numero dei globuli bianchi (granulocitopenia)
- stato di malessere generale
- gravi problemi al fegato o ai reni (insufficienza della funzionalità del fegato o dei reni).

Informi immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea e uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati da reazione di ipersensibilità (allergia). Queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Sono state riportate anomalie della funzionalità del fegato con l'uso di Viramune, queste includono alcuni casi di infiammazione del fegato (epatite), che può essere improvvisa e intensa (epatite fulminante) ed insufficienza della funzionalità del fegato, che possono entrambe essere fatali.

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi clinici di danno al fegato:
- perdita dell'appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- colorito giallo della pelle (ittero)
- dolore addominale.

Gli effetti indesiderati sotto descritti sono stati riportati da pazienti trattati con Viramune:

<u>Molto comune (può riguardare più di 1 su 10 persone):</u>
- eruzione cutanea

<u>Comune (può riguardare fino a 1 su 10 persone):</u>
- diminuzione del numero di globuli bianchi (granulocitopenia)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- mal di testa
- stato di malessere (nausea)
- vomito
- dolore addominale
- perdita di feci (diarrea)
- infiammazione del fegato (epatite)
- senso di stanchezza (affaticamento)
- febbre
- test di funzionalità del fegato anomali

<u>Non comune (può riguardare fino a 1 su 100 persone):</u>
- reazione allergica caratterizzata da eruzione cutanea, gonfiore del viso, difficoltà a respirare (spasmo bronchiale) o shock anafilattico
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
- colorito giallo della pelle (ittero)
- eruzioni cutanee gravi e pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
- orticaria
- fluidi sotto la pelle (angioedema)
- dolore articolare (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- calo dei livelli di fosforo nel sangue
- aumento della pressione del sangue

<u>Raro (può riguardare fino a 1 su 1 000 persone):</u>
- infiammazione del fegato improvvisa ed intensa (epatite fulminante)
- reazione da farmaco con sintomi sistemici (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici).

Sono stati riportati anche i seguenti effetti quando Viramune è stato usato in combinazione con altri agenti antiretrovirali:
- riduzione del numero di globuli rossi o piastrine
- infiammazione del pancreas
- ridotta o anormale sensibilità della pelle.

Questi casi sono comunemente associati ad altri agenti antiretrovirali e potrebbero verificarsi quando Viramune è utilizzato in combinazione con altri agenti; è comunque improbabile che queste alterazioni siano causate dal trattamento con Viramune.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti
Una diminuzione nel numero di globuli bianchi (granulocitopenia), può verificarsi più comunemente nei bambini. Anche la riduzione dei globuli rossi (anemia), che può essere associata alla terapia con nevirapina, è più comunemente osservata nei bambini. Come per le eruzioni cutanee, informi il medico di ogni effetto indesiderato.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viramune

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viramune

- Il principio attivo è nevirapina. Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina.
- Gli altri componenti sono:
  - cellulosa microcristallina,
  - lattosio (come monoidrato),
  - povidone K25,
  - sodio amidoglicolato,
  - biossido di silicio colloidale e
  - magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Viramune e contenuto della confezione

Compresse bianche, ovali, biconvesse. Su una faccia è impresso il codice "54 193", con una linea d'incisione singola che separa il "54" ed il "193". Sulla faccia opposta è impresso il logo dell'azienda. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.
Viramune compresse è confezionato in blister, la confezione contiene 14, 60 o 120 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Viramune è anche disponibile come sospensione orale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

o

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viramune 50 mg/5 mL sospensione orale
nevirapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Viramune e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune
3. Come prendere Viramune
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viramune
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viramune e a cosa serve

Viramune appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiretrovirali, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Il principio attivo del medicinale è chiamato nevirapina. Nevirapina appartiene a una classe di medicinali anti-HIV chiamati inibitori della transcrittasi inversa non-nucleosidici (NNRTI). La transcrittasi inversa è un enzima di cui l'HIV ha bisogno per moltiplicarsi. Nevirapina blocca l'attività della transcrittasi inversa. Bloccando l'attività della transcrittasi inversa, Viramune aiuta a controllare l'infezione da HIV-1.

Viramune è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1. Deve assumere Viramune con altri medicinali antiretrovirali. Il medico le raccomanderà i medicinali più indicati per lei.

Se Viramune è stato prescritto per il bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono indirizzate a lui (in questo caso intenda "il bambino" laddove il foglio si riferisca a lei).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune

Non prenda Viramune
- se è allergico a nevirapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha assunto Viramune in precedenza e ha dovuto sospendere il trattamento perché ha sofferto di:
  - grave eruzione cutanea
  - eruzione cutanea con altri sintomi, per esempio:
    - febbre
    - vescicole
    - ulcere nella bocca
    - infiammazione oculare
    - gonfiore facciale

    - gonfiore generale
    - fiato corto
    - dolori muscolari o articolari
    - stato di malessere generale
    - dolore addominale
  - reazioni di ipersensibilità (allergiche)
  - infiammazione del fegato (epatite)
- se ha una malattia del fegato grave
- se in passato ha dovuto sospendere il trattamento con Viramune per alterazioni della funzionalità del fegato
- se sta assumendo medicine contenenti l'estratto dell'erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum). Questa sostanza può impedire a Viramune di agire in modo corretto.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viramune.
Durante le prime 18 settimane di terapia con Viramune è molto importante che lei e il medico prestiate attenzione alla comparsa di eventuali segni di reazioni che riguardano il fegato o cutanee. Esse possono diventare gravi e perfino pericolose per la vita. Lei è esposto al maggior rischio di tali reazioni durante le prime 6 settimane di trattamento.

Se si verifica una grave eruzione cutanea o ipersensibilità (ovvero reazioni allergiche che possono comparire in forma di eruzione) accompagnate da altri effetti indesiderati quali
- **febbre,**
- **vescicole,**
- **ulcere nella bocca,**
- **infiammazione oculare,**
- **gonfiore facciale,**
- **gonfiore generale,**
- **respiro corto,**
- **dolori muscolari o articolari,**
- **stato di malessere generale,**
- **o dolore addominale**

DEVE INTERROMPERE L'ASSUNZIONE DI VIRAMUNE E CONTATTARE IMMEDIATAMENTE il medico poiché tali reazioni possono essere potenzialmente pericolose per la vita o causare la morte.
Se ha avuto solo una lieve eruzione cutanea senza nessun'altra reazione, informi ugualmente il medico immediatamente, che la avviserà se deve sospendere l'assunzione di Viramune.

Se insorgono sintomi che indicano danno al fegato, quali
- **perdita di appetito,**
- **sensazione di malessere (nausea),**
- **vomito,**
- **colorito giallo (ittero),**
- **dolore addominale**

deve sospendere l'assunzione di Viramune e deve contattare immediatamente il medico.

Se sviluppa gravi reazioni che riguardano il fegato, cutanee o di ipersensibilità mentre assume Viramune, NON LO DEVE PIÙ ASSUMERE senza aver prima consultato il medico.
Deve assumere esclusivamente la dose di Viramune prescritta dal medico. Questo è particolarmente importante durante i primi 14 giorni di trattamento (vedere più informazioni in *Come prendere Viramune*).

I seguenti pazienti sono a maggior rischio di sviluppare problemi al fegato:
- donne
- pazienti co-infetti con epatite B o C
- pazienti con valori anormali dei test di funzionalità del fegato

- pazienti mai trattati in precedenza con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³)
- pazienti già trattati in precedenza, con carica virale di HIV-1 rilevabile nel sangue e con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica (malattia che definisce l'AIDS), subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informare il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

In pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione può verificarsi un cambiamento del grasso corporeo. Contatti il medico se nota alterazioni del grasso corporeo (vedere paragrafo 4 *"Possibili effetti indesiderati"*).

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo, causata dal ridotto afflusso di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave debolezza del sistema immunitario, un più elevato indice di massa corporea, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, ginocchia e spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Se sta assumendo in concomitanza nevirapina e zidovudina, informi il medico poiché può avere bisogno di controllare i livelli di globuli bianchi nel sangue.
Non prenda Viramune dopo esposizione al virus dell'HIV se non le è stata diagnosticata la malattia e non le è stato prescritto dal medico.

Prednisone non deve essere utilizzato per trattare un'eruzione cutanea correlata all'assunzione di Viramune.

Se sta assumendo contraccettivi orali (ad esempio "la pillola") od altri metodi ormonali di controllo delle nascite durante il trattamento con Viramune, deve utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo a barriera (ad esempio un profilattico) per prevenire una gravidanza ed ulteriore trasmissione dell'HIV.
Se è in terapia ormonale sostitutiva post-menopausa, chieda consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Se sta assumendo o le è stata prescritta rifampicina per trattare la tubercolosi, informi il medico prima di assumere questo medicinale con Viramune.

Bambini e adolescenti
Viramune sospensione orale può essere assunto da bambini di tutte le età. Sempre seguendo le istruzioni fornite dal medico.
Viramune è anche disponibile in compresse che può essere assunto da:
- bambini di almeno 16 anni di età
- bambini di età inferiore a 16 anni che:

- pesino almeno 50 kg
- o la cui superficie corporea sia superiore a 1,25 metri quadrati.

Altri medicinali e Viramune
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico di tutti i medicinali che assume prima di iniziare il trattamento con Viramune. Il medico potrebbe aver bisogno di controllare se continuano ad essere efficaci e di modificarne il dosaggio. Legga con attenzione il foglio illustrativo di tutti gli altri medicinali per l'HIV che sta assumendo in associazione a Viramune.

È particolarmente importante che comunichi al medico se sta assumendo o ha recentemente assunto:
- erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, medicinale per il trattamento della depressione)
- rifampicina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- rifabutina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- macrolidi es. claritromicina (medicinale per il trattamento delle infezioni batteriche)
- fluconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- ketoconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- itraconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- metadone (medicinale per il trattamento delle dipendenze da oppio)
- warfarin (medicinale per la riduzione della coagulazione del sangue)
- contraccettivi ormonali (es. la "pillola")
- atazanavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- lopinavir/ritonavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- fosamprenavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- efavirenz (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- etravirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- rilpivirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- zidovudina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- elvitegravir/cobicistat (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)

Il medico controllerà con attenzione l'effetto di Viramune e di ciascuno di questi medicinali se li sta assumendo in associazione.

Se è sottoposto a dialisi renale, il medico prenderà in considerazione un aggiustamento della dose di Viramune poiché la dialisi può parzialmente rimuovere Viramune dal sangue.

Viramune con cibo e bevande
Non ci sono limitazioni circa l'assunzione di Viramune con cibo e bevande.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L'allattamento ***non è raccomandato*** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.
Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno ***deve parlarne con*** il medico ***il prima possibile***.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante l'utilizzo di Viramune si può manifestare senso di affaticamento. Sia cauto quando è impegnato in attività quali guidare od utilizzare qualsiasi strumento o macchinario. Se prova un senso di affaticamento deve evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare o utilizzare qualsiasi strumento o macchinario.

Viramune contiene saccarosio, sorbitolo, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato e sodio
Viramune sospensione orale contiene 150 mg di saccarosio per mL. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.
Viramune sospensione orale contiene 162 mg di sorbitolo per mL. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.

Viramune sospensione orale contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato. Questi eccipienti possono nel tempo causare reazioni allergiche.

Viramune sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Viramune

Non deve assumere Viramune di sua iniziativa. Deve assumerlo in associazione ad almeno altri due medicinali antiretrovirali. Il medico le prescriverà i medicinali più indicati per lei.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale è uguale per tutti gli adulti (20 mL).
Il medico calcolerà la dose per il bambino. Il calcolo sarà effettuato in base all'età e al peso o alla superficie corporea. Si assicuri che il medico del bambino le indichi in modo chiaro quale dose dovrà somministrargli.

Per gli adulti

La dose per gli adulti è di 20 mL (200 mg) una volta al giorno per i primi 14 giorni di trattamento ("fase di induzione"). Dopo 14 giorni la dose abituale è 20 mL (200 mg) due volte al giorno.

È molto importante che assuma solo 20 mL al giorno di Viramune per i primi 14 giorni ("fase di induzione"). Se manifesta una qualsiasi eruzione cutanea in questo periodo, non aumenti la dose, ma contatti il medico.

Viramune è disponibile anche in compresse da 200 mg per adulti (pazienti di età non inferiore a 16 anni).

Per i bambini

La dose per i bambini è di 4 mg/kg di peso corporeo o 150 mg/m^2 di superficie corporea una volta al giorno per i primi 14 giorni di trattamento ("fase di induzione"). Quindi si passerà a due somministrazioni al giorno, il medico calcolerà la dose corretta in base al peso o alla superficie corporea del bambino.

È molto importante che il bambino assuma Viramune solo una volta al giorno per i primi 14 giorni ("fase di induzione"). Se manifesta una qualsiasi eruzione cutanea in questo periodo, non aumenti la dose, ma contatti il medico.

Viramune è disponibile anche in compresse da 200 mg, per bambini più grandi in particolare adolescenti, che pesino più di 50 kg o la cui superficie corporea sia superiore a 1,25 m^2. Il medico le comunicherà con precisione la dose indicata per il bambino di cui controllerà costantemente peso e

superficie corporea per garantire la somministrazione della dose corretta. In caso di dubbi si rivolga al medico o al farmacista.

Viramune sospensione orale deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione. Misuri la dose esatta utilizzando una siringa dosatrice.

Se lei è un adulto e sceglie un sistema dosatore (per esempio bicchiere dosatore o cucchiaino), si assicuri di prendere l'intera dose poiché un po' di Viramune può rimanere nel bicchiere o nel cucchiaino. Per farlo, risciacqui a fondo lo strumento utilizzato e beva l'acqua di risciacquo.

La siringa dosatrice per somministrazione orale e il bicchiere dosatore non sono forniti insieme a Viramune sospensione orale. Chieda al farmacista una siringa o un bicchiere dosatore se non ne possiede.

La "fase di induzione" di 14 giorni ha dimostrato di ridurre l'incidenza di reazioni cutanee.

Poiché Viramune deve sempre essere assunto con altri medicinali antiretrovirali, deve seguire con attenzione anche le istruzioni relative agli altri medicinali che sta assumendo, esse sono disponibili nei rispettivi fogli illustrativi.

Deve continuare a prendere Viramune per il tempo stabilito dal medico.

Come spiegato nel paragrafo *"Avvertenze e precauzioni"*, sopra descritto, il medico effettuerà periodici controlli come esami della funzionalità del fegato e valuterà la comparsa di effetti indesiderati, come l'eruzione cutanea. A seconda dell'esito il medico potrà decidere di interrompere temporaneamente o smettere il trattamento con Viramune. Il medico potrà decidere se ricominciare il medicinale con un dosaggio più basso.

Viramune sospensione orale è una sospensione liquida che deve essere presa solamente per bocca. Agitare delicatamente il flacone prima dell'uso.

Se prende più Viramune di quanto deve
Non assuma più Viramune di quanto prescritto dal medico e descritto in questo foglio illustrativo. Al momento ci sono poche informazioni sugli effetti del sovradosaggio da Viramune. In caso abbia assunto più Viramune della dose prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di prendere Viramune
Cerchi di non saltare nessuna dose. Se si accorge entro 8 ore di aver dimenticato una dose, prenda la dose saltata il più presto possibile. Se sono trascorse più di 8 ore, prenda soltanto la dose successiva all'ora prevista.

Se interrompe il trattamento con Viramune
Prendendo tutte le dosi nei tempi appropriati:
- aumenta notevolmente l'efficacia dei suoi medicinali antiretrovirali
- diminuisce le possibilità che l'infezione da HIV diventi resistente ai medicinali che sta assumendo.

É importante continuare ad assumere Viramune correttamente, come sopra descritto, a meno che il medico non le chieda di interrompere il trattamento.

Se sospende Viramune per più di 7 giorni, il medico le spiegherà come ricominciare i 14 giorni di "fase di induzione" (sopra descritta) prima di ritornare alla dose due volte al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come descritto sopra, in *"Avvertenze e precauzioni"*, i più importanti effetti indesiderati di Viramune sono rappresentati da reazioni della pelle e seri danni al fegato, che possono essere gravi e pericolosi per la vita. Queste reazioni si manifestano principalmente nelle prime 18 settimane di trattamento con Viramune. Questo è quindi un periodo importante che richiede uno stretto controllo da parte del medico.

Se nota qualsiasi segno di reazione della pelle informi immediatamente il medico.

Quando si verifica, l'eruzione è normalmente lieve o moderata. Comunque, in alcuni pazienti un'eruzione, che appare come una eruzione cutanea con vescicole, può essere grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) e sono stati riportati casi di morte. La maggior parte dei casi sia come reazioni cutanee gravi sia come reazioni cutanee lievi/moderate si sono verificati nelle prime sei settimane di trattamento.

Se si verifica un'eruzione e avverte anche una sensazione di malessere, deve interrompere il trattamento ed andare dal medico immediatamente. Presti particolare attenzione a qualsiasi eruzione cutanea manifestata dal bambino. Sebbene queste eruzioni possono sembrare normali (per esempio eritema da pannolino), si potrebbe trattare di eritemi causati da Viramune. Nel dubbio, si rivolga al medico del bambino.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (allergiche). Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di anafilassi (una grave forma di reazione allergica) con sintomi quali:
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso
- difficoltà a respirare (spasmo bronchiale)
- shock anafilattico

Le reazioni di ipersensibilità possono anche manifestarsi come eruzioni cutanee con altri effetti collaterali quali:
- febbre
- vescicole della pelle
- ulcere nella bocca
- infiammazione degli occhi
- gonfiore del viso
- gonfiore generale
- respiro corto
- dolori muscolari o articolari
- riduzione del numero dei globuli bianchi (granulocitopenia)
- stato di malessere generale
- gravi problemi al fegato o ai reni (insufficienza della funzionalità del fegato o dei reni).

Informi immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea e uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati da reazione di ipersensibilità (allergia). Queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Sono state riportate anomalie della funzionalità del fegato con l'uso di Viramune, queste includono alcuni casi di infiammazione del fegato (epatite), che può essere improvvisa e intensa (epatite fulminante) ed insufficienza della funzionalità del fegato, che possono entrambe essere fatali.

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi clinici di danno al fegato:
- perdita dell'appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- colorito giallo della pelle (ittero)
- dolore addominale.

Gli effetti indesiderati sotto descritti sono stati riportati da pazienti trattati con Viramune:

Molto comune (può riguardare più di 1 su 10 persone):
- eruzione cutanea

Comune (può riguardare fino a 1 su 10 persone):
- diminuzione del numero di globuli bianchi (granulocitopenia)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- mal di testa
- stato di malessere (nausea)
- vomito
- dolore addominale
- perdita di feci (diarrea)
- infiammazione del fegato (epatite)
- senso di stanchezza (affaticamento)
- febbre
- test di funzionalità del fegato anomali

Non comune (può riguardare fino a 1 su 100 persone):
- reazione allergica caratterizzata da eruzione cutanea, gonfiore del viso, difficoltà a respirare (spasmo bronchiale) o shock anafilattico
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
- colorito giallo della pelle (ittero)
- eruzioni cutanee gravi e pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
- orticaria
- fluidi sotto la pelle (angioedema)
- dolore articolare (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- calo dei livelli di fosforo nel sangue
- aumento della pressione del sangue

Raro (può riguardare fino a 1 su 1 000 persone):
- infiammazione del fegato improvvisa ed intensa (epatite fulminante)
- reazione da farmaco con sintomi sistemici (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici).

Sono stati riportati anche i seguenti effetti quando Viramune è stato usato in combinazione con altri agenti antiretrovirali:
- riduzione del numero di globuli rossi o piastrine,
- infiammazione del pancreas
- e ridotta o anormale sensibilità della pelle.

Questi casi sono comunemente associati ad altri agenti antiretrovirali e potrebbero verificarsi quando Viramune è utilizzato in combinazione con altri agenti; è comunque improbabile che queste alterazioni siano causate dal trattamento con Viramune.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti
Una diminuzione nel numero di globuli bianchi (granulocitopenia), può verificarsi più comunemente nei bambini. Anche la riduzione dei globuli rossi (anemia), che può essere associata alla terapia con nevirapina, è più comunemente osservata nei bambini. Come per le eruzioni cutanee, informi il medico di ogni effetto indesiderato.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viramune

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
Viramune deve essere utilizzato entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viramune

- Il principio attivo è nevirapina. Ogni 5 mL contengono 50 mg del principio attivo nevirapina (come emiidrato).
- Gli altri componenti sono:
  carbomer,
  metile paraidrossibenzoato,
  propile paraidrossibenzoato,
  sorbitolo,
  saccarosio,
  polisorbato 80,
  sodio idrossido e
  acqua.

Descrizione dell'aspetto di Viramune e contenuto della confezione

Viramune sospensione orale è una sospensione omogenea, da bianca a quasi bianca.
Viramune sospensione orale è disponibile in flaconi di plastica, contenenti ciascuno 240 mL di sospensione.

Viramune è disponibile anche in forma di compresse da 200 mg per i bambini più grandi e gli adulti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 49

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato
nevirapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Viramune e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune
3. Come prendere Viramune
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viramune
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viramune e a cosa serve

Viramune appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiretrovirali, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Il principio attivo del medicinale è chiamato nevirapina. Nevirapina appartiene a una classe di medicinali anti-HIV chiamati inibitori della transcrittasi inversa non-nucleosidici (NNRTI). La transcrittasi inversa è un enzima di cui l'HIV ha bisogno per moltiplicarsi. Nevirapina blocca l'attività della transcrittasi inversa. Bloccando l'attività della transcrittasi inversa, Viramune aiuta a controllare l'infezione da HIV-1.

Viramune è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1. Deve assumere Viramune con altri medicinali antiretrovirali. Il medico le raccomanderà i medicinali più indicati per lei.

Viramune compresse a rilascio prolungato deve essere usato solo dopo il trattamento della durata di due settimane con un altro tipo di Viramune (compresse a rilascio immediato o sospensione orale) tranne nel caso in cui lei sia attualmente in terapia con Viramune e sta passando alla formulazione a rilascio prolungato.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viramune

Non prenda Viramune
- se è allergico a nevirapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha assunto Viramune in precedenza e ha dovuto sospendere il trattamento perché ha sofferto di:
  - grave eruzione cutanea,
  - eruzione cutanea con altri sintomi, per esempio:
    - febbre
    - vescicole
    - ulcere nella bocca
    - infiammazione oculare

    - gonfiore facciale
    - gonfiore generale
    - fiato corto
    - dolori muscolari o articolari
    - stato di malessere generale
    - dolore addominale
  - reazioni di ipersensibilità (allergiche)
  - infiammazione del fegato (epatite)
- se ha una malattia del fegato grave
- se in passato ha dovuto sospendere il trattamento con Viramune per alterazioni della funzionalità del fegato
- se sta assumendo medicine contenenti l'estratto dell'erba di S. Giovanni *(Hypericum perforatum)*. Questa sostanza può impedire a Viramune di agire in modo corretto.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viramune.
Durante le prime 18 settimane di terapia con Viramune è molto importante che lei e il medico prestiate attenzione alla comparsa di eventuali segni di reazioni che riguardano il fegato o cutanee. Esse possono diventare gravi e perfino pericolose per la vita. Lei è esposto al maggior rischio di tali reazioni durante le prime 6 settimane di trattamento.

Se si verifica una grave eruzione cutanea o ipersensibilità (ovvero reazioni allergiche che possono comparire in forma di eruzione) accompagnate da altri effetti indesiderati quali
- **febbre,**
- **vescicole,**
- **ulcere nella bocca,**
- **infiammazione oculare,**
- **gonfiore facciale,**
- **gonfiore generale,**
- **respiro corto,**
- **dolori muscolari o articolari,**
- **stato di malessere generale,**
- **o dolore addominale**

DEVE INTERROMPERE L'ASSUNZIONE DI VIRAMUNE E CONTATTARE IMMEDIATAMENTE il medico poiché tali reazioni possono essere potenzialmente pericolose per la vita o causare la morte.
Se ha avuto solo una lieve eruzione cutanea senza nessun'altra reazione, informi ugualmente il medico immediatamente, che la avviserà se deve sospendere l'assunzione di Viramune.

Se insorgono sintomi che indicano danno al fegato, quali
- **perdita di appetito,**
- **sensazione di malessere (nausea),**
- **vomito,**
- **colorito giallo (ittero),**
- **dolore addominale**

deve sospendere l'assunzione di Viramune e deve contattare immediatamente il medico.

Se sviluppa gravi reazioni che riguardano il fegato, cutanee o di ipersensibilità mentre assume Viramune, NON LO DEVE PIÙ ASSUMERE senza aver prima consultato il medico.
Deve assumere esclusivamente la dose di Viramune prescritta dal medico. Questo è particolarmente importante durante i primi 14 giorni di trattamento (vedere più informazioni in "*Come prendere Viramune*").

I seguenti pazienti sono a maggior rischio di sviluppare problemi al fegato:
- donne
- pazienti co-infetti con epatite B o C
- pazienti con valori anormali dei test di funzionalità del fegato

- pazienti mai trattati in precedenza con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³)
- pazienti già trattati in precedenza, con carica virale di HIV-1 rilevabile nel sangue e con conta delle cellule CD4+ più alta all'inizio della terapia con Viramune (donne più di 250 cellule/mm³, uomini più di 400 cellule/mm³).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica (malattia che definisce l'AIDS), subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informare il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

In pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione può verificarsi un cambiamento del grasso corporeo. Contatti il medico se nota alterazioni del grasso corporeo (vedere paragrafo 4. *"Possibili effetti indesiderati")*.

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo, causata dal ridotto afflusso di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave debolezza del sistema immunitario e un più elevato indice di massa corporea possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, ginocchia e spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Se sta assumendo in concomitanza nevirapina e zidovudina, informi il medico poiché può avere bisogno di controllare i livelli di globuli bianchi nel sangue.

Non prenda Viramune dopo esposizione al virus dell'HIV se non le è stata diagnosticata la malattia e non le è stato prescritto dal medico.

Prednisone non deve essere utilizzato per trattare un'eruzione cutanea correlata all'assunzione di Viramune.

Se sta assumendo contraccettivi orali (ad esempio "la pillola") od altri metodi ormonali di controllo delle nascite durante il trattamento con Viramune, deve utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo a barriera (ad esempio un profilattico) per prevenire una gravidanza ed ulteriore trasmissione dell'HIV.
Se è in terapia ormonale sostitutiva post-menopausa, chieda consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Se sta assumendo o le è stata prescritta rifampicina per trattare la tubercolosi, informi il medico prima di assumere questo medicinale con Viramune.

Le compresse a rilascio prolungato di Viramune o parti delle compresse possono occasionalmente essere presenti nelle feci. Esse possono somigliare a compresse intere ma ciò non ha mostrato influire sull'efficacia di nevirapina.

Bambini e adolescenti
Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato può essere assunto da bambini se:
- sono ≥ 8 anni di età e pesano 43,8 kg o più
- sono di età superiore a 3 anni ed inferiore a 8 anni e pesano 25 kg o più
- hanno superficie corporea di 1,17 m^2 o più.

Per i bambini più piccoli è disponibile una sospensione orale.

Altri medicinali e Viramune
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico di tutti i medicinali che assume prima di iniziare il trattamento con Viramune. Il medico potrebbe aver bisogno di controllare se continuano ad essere efficaci e di modificarne il dosaggio. Legga con attenzione il foglio illustrativo di tutti gli altri medicinali per l'HIV che sta assumendo in associazione a Viramune.

È particolarmente importante che comunichi al medico se sta assumendo o ha recentemente assunto:

- erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, medicinale per il trattamento della depressione)
- rifampicina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- rifabutina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- macrolidi es. claritromicina (medicinale per il trattamento delle infezioni batteriche)
- fluconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- ketoconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- itraconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- metadone (medicinale per il trattamento delle dipendenze da oppio)
- warfarin (medicinale per la riduzione della coagulazione del sangue)
- contraccettivi ormonali (es. la "pillola")
- atazanavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- lopinavir/ritonavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- fosamprenavir (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- efavirenz (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- etravirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- rilpivirina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- zidovudina (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)
- elvitegravir/cobicistat (un altro medicinale per il trattamento dell'HIV)

Il medico controllerà con attenzione l'effetto di Viramune e di ciascuno di questi medicinali se li sta assumendo in associazione.

Assunzione di Viramune con cibo e bevande
Non ci sono limitazioni circa l'assunzione di Viramune con cibo e bevande.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L'allattamento ***non è raccomandato*** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.
Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno ***deve parlarne con*** il medico ***il prima possibile***.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Quando assume Viramune può manifestare senso di affaticamento. Sia cauto quando è impegnato in attività quali guidare od utilizzare qualsiasi strumento o macchinario. Se manifesta senso di affaticamento deve evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare o utilizzare qualsiasi strumento o macchinario.

Viramune contiene lattosio
Viramune compresse a rilascio prolungato contiene lattosio (zucchero del latte).
Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Viramune

Non deve assumere Viramune di sua iniziativa. Deve assumerlo in associazione ad almeno altri due medicinali antiretrovirali. Il medico le prescriverà i medicinali più indicati per lei.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio:

Adulti

La dose è di una compressa di Viramune 200 mg al giorno per i primi 14 giorni di trattamento ("fase di induzione"). È disponibile una confezione separata di Viramune 200 mg compresse a rilascio immediato per la fase di induzione. Dopo 14 giorni, la dose usuale è di una compressa a rilascio prolungato da 400 mg una volta al giorno.

È molto importante che assuma solo una compressa al giorno di Viramune per i primi 14 giorni ("fase di induzione"). Se manifesta una qualsiasi eruzione cutanea in questo periodo, non inizi l'assunzione di Viramune compresse a rilascio prolungato, ma contatti il medico.

La "fase di induzione" di 14 giorni ha dimostrato di ridurre l'incidenza di reazioni cutanee.

I pazienti già in trattamento con le compresse a rilascio immediato o con la sospensione orale possono passare alle compresse a rilascio prolungato senza la fase di induzione.

Poiché Viramune deve sempre essere assunto con altri medicinali antiretrovirali, deve seguire con attenzione anche le istruzioni relative agli altri medicinali che sta assumendo. Esse sono disponibili nei rispettivi fogli illustrativi.

Viramune è anche disponibile come sospensione orale (per tutti i gruppi di età, peso e SC).

Deve continuare a prendere Viramune per il tempo stabilito dal medico.

Come spiegato nel paragrafo *"Avvertenze e precauzioni"*, sopra descritto, il medico effettuerà periodici controlli come esami della funzionalità del fegato e valuterà la comparsa di effetti indesiderati, come l'eruzione cutanea. A seconda dell'esito il medico potrà decidere di interrompere temporaneamente o smettere il trattamento con Viramune. Il medico potrà decidere se ricominciare il medicinale con un dosaggio più basso.

Se è affetto da disfunzione renale o del fegato di qualsiasi gravità utilizzi solo Viramune 200 mg compresse o Viramune 50 mg/5 mL sospensione orale.

Assuma Viramune compresse a rilascio prolungato solo per bocca. Non mastichi le compresse a rilascio prolungato. Può prendere Viramune con o senza cibo.

Se prende più Viramune di quanto deve
Non assuma più Viramune di quanto prescritto dal medico e descritto in questo foglio illustrativo. Al momento ci sono poche informazioni sugli effetti del sovradosaggio da Viramune. In caso abbia assunto più Viramune della dose prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di prendere Viramune
Cerchi di non saltare nessuna dose. Se si accorge entro 12 ore di aver dimenticato una dose, prenda la dose saltata il più presto possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, prenda soltanto la dose successiva all'ora prevista.

Se interrompe il trattamento con Viramune
Prendendo tutte le dosi nei tempi appropriati:
- aumenta notevolmente l'efficacia dei suoi medicinali antiretrovirali
- diminuiscono le possibilità che l'infezione da HIV diventi resistente ai medicinali che sta assumendo.

É importante continuare ad assumere Viramune correttamente, come sopra descritto, a meno che il medico non le chieda di interrompere il trattamento.

Se sospende Viramune per più di 7 giorni, il medico le spiegherà come ricominciare i 14 giorni di "fase di induzione" con Viramune compresse (sopra descritta), prima di ritornare alla assunzione di Viramune compresse a rilascio prolungato una volta al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come descritto sopra, in *"Avvertenze e precauzioni"*, i più importanti effetti indesiderati di Viramune sono rappresentati da reazioni della pelle che possono essere gravi e pericolose per la vita e seri danni al fegato. Queste reazioni si manifestano principalmente nelle prime 18 settimane di trattamento con Viramune. Questo è quindi un periodo importante che richiede uno stretto controllo da parte del medico.

Se nota qualsiasi segno di reazione della pelle informi immediatamente il medico.

Quando si verifica, l'eruzione è normalmente lieve o moderata. Comunque, in alcuni pazienti un'eruzione, che appare come una eruzione cutanea con vescicole, può essere grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) e sono stati riportati casi di morte. La maggior parte dei casi sia come reazioni cutanee gravi sia come reazioni cutanee lievi/moderate si sono verificati nelle prime sei settimane di trattamento.

Se si verifica un'eruzione e avverte anche una sensazione di malessere, deve interrompere il trattamento ed andare immediatamente dal medico.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (allergiche). Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di anafilassi (una grave forma di reazione allergica) con sintomi quali:
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso
- difficoltà a respirare (spasmo bronchiale)
- shock anafilattico

Le reazioni di ipersensibilità possono anche manifestarsi come eruzioni cutanee con altri effetti collaterali quali:
- febbre

- vescicole della pelle
- ulcere nella bocca
- infiammazione degli occhi
- gonfiore del viso
- gonfiore generale
- respiro corto
- dolori muscolari o articolari
- riduzione del numero dei globuli bianchi (granulocitopenia)
- stato di malessere generale
- gravi problemi al fegato o ai reni (insufficienza della funzionalità del fegato o dei reni).

Informi immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea e uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati da reazione di ipersensibilità (allergia). Queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Sono state riportate anomalie della funzionalità del fegato con l'uso di Viramune, queste includono alcuni casi di infiammazione del fegato (epatite), che può essere improvvisa e intensa (epatite fulminante) ed insufficienza della funzionalità del fegato, che possono entrambe essere fatali.

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi clinici di danno al fegato:
- perdita dell'appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- colorito giallo della pelle (ittero)
- dolore addominale

Gli effetti indesiderati sotto descritti sono stati riportati da pazienti trattati con Viramune 200 mg compresse durante i 14 giorni di fase di induzione:

<u>Comune (può riguardare fino a 1 su 10 persone):</u>
- eruzione cutanea
- febbre
- mal di testa
- dolore addominale
- stato di malessere (nausea)
- feci poco formate (diarrea)
- senso di stanchezza (affaticamento)

<u>Non comune (può riguardare fino a 1 su 100 persone):</u>
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- reazione allergica caratterizzata da eruzione cutanea, gonfiore del viso, difficoltà a respirare (spasmo bronchiale) o shock anafilattico
- reazione da farmaco con sintomi sistemici (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)
- infiammazione del fegato improvvisa ed intensa (epatite fulminante)
- eruzioni cutanee gravi e pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
- colorito giallo della pelle (ittero)
- orticaria
- fluidi sotto la pelle (edema angioneurotico)
- vomito
- dolore muscolare (mialgia)
- dolore articolare (artralgia)
- diminuzione del numero di globuli bianchi (granulocitopenia)
- test di funzionalità del fegato anomali
- diminuzione del fosforo nel sangue
- aumento della pressione sanguigna

Raro (può riguardare fino a 1 su 1 000 persone):
- infiammazione del fegato (epatite)
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)

Gli effetti indesiderati sotto descritti sono stati riportati da pazienti trattati con Viramune compresse a rilascio prolungato una volta al giorno durante la fase di mantenimento:

Comune (può riguardare fino a 1 su 10 persone):
- eruzione cutanea
- mal di testa
- dolore addominale
- stato di malessere (nausea)
- infiammazione del fegato (epatite)
- senso di stanchezza (affaticamento)
- test di funzionalità del fegato anomali
- febbre
- vomito
- feci poco formate (diarrea)

Non comune (può riguardare fino a 1 su 100 persone):
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- reazione allergica caratterizzata da eruzione cutanea, gonfiore del viso, difficoltà a respirare (spasmo bronchiale) o shock anafilattico
- reazione da farmaco con sintomi sistemici (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)
- infiammazione del fegato improvvisa ed intensa (epatite fulminante)
- eruzioni cutanee gravi e pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
- diminuzione del numero di globuli bianchi (granulocitopenia)
- colorito giallo della pelle (ittero)
- orticaria
- fluidi sotto la pelle (edema angioneurotico)
- dolore muscolare (mialgia)
- dolore articolare (artralgia)
- diminuzione del fosforo nel sangue
- aumento della pressione sanguigna

Sono stati riportati anche i seguenti effetti quando Viramune è stato usato in combinazione con altri agenti antiretrovirali:
- riduzione del numero di globuli rossi o piastrine
- infiammazione del pancreas
- ridotta o anormale sensibilità della pelle.

Questi casi sono comunemente associati ad altri agenti antiretrovirali e potrebbero verificarsi quando Viramune è utilizzato in combinazione con altri agenti; è comunque improbabile che queste alterazioni siano causate dal trattamento con Viramune.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti
Una diminuzione nel numero di globuli bianchi (granulocitopenia), può verificarsi più comunemente nei bambini. Anche la riduzione dei globuli rossi (anemia), che può essere associata alla terapia con nevirapina, è più comunemente osservata nei bambini. Come per le eruzioni cutanee, informi il medico di ogni effetto indesiderato.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viramune

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul flacone dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Viramune deve essere utilizzato entro 2 mesi dall'apertura del flacone.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viramune

- Il principio attivo è nevirapina. Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 400 mg di nevirapina.
- Gli altri componenti sono lattosio (come monoidrato), ipromellosa, ferro ossido giallo e magnesio stearato

Descrizione dell'aspetto di Viramune e contenuto della confezione

Compresse a rilascio prolungato, gialle, ovali, biconvesse. Le compresse a rilascio prolungato misurano circa 9,3 mm × 19,1 mm, portano V04 impresso su una faccia e il logo dell'azienda sulla faccia opposta. Viramune 400 mg compresse a rilascio prolungato è disponibile in blister, con 30 o 90 compresse a rilascio prolungato per confezione. In alternativa la confezione da 30 compresse a rilascio prolungato è disponibile anche in flacone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Viramune è anche disponibile come sospensione orale o come compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.