

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nevirapine Mylan 400 mg depottabletti

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi depottabletti sisältää 400 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 400 mg depottabletti sisältää 398 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Depottabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, sokea depottabletti, pituus noin 19 mm ja leveys 9 mm, toisella puolella merkintä M ja toisella N403. Depottablettia ei saa puolittaa.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Nevirapine Mylan on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-infektioituneiden aikuisten, nuorten ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Depottabletit eivät sovi 14 päivän aloitusjaksoon potilaille, jotka aloittavat nevirapiinin käytön. Tällöin pitää käyttää muita nevirapiinivalmisteita, kuten lääkeainetta välittömästi vapauttavia tabletteja tai oraalisuspensiota (ks. kohta 4.2).

Nevirapiinia on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Nevirapine Mylan -hoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Nevirapine Mylan -hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

*Aikuiset*

Suosittelava annos nevirapiinihoidon aloittaville potilaille on yksi lääkeainetta välittömästi vapauttava 200 mg:n nevirapiinitabletti vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa, koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen yksi 400 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta kahdesti vuorokaudessa:

Potilaat, jotka jo käyttävät lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, voivat vaihtaa Nevirapine Mylan 400 mg depottabletteihin kerran vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa ilman aloitusjaksoa lääkeainetta välittömästi vapauttavilla nevirapiinitableteilla.

Nevirapine Mylan -hoitoon on yhdistettävä vähintään kaksi muuta antiretroviraalista lääkettä. Samanaikaisessa hoidossa on noudatettava valmistajien suosittellemaa annosta.

Jos annoksen huomataan unohtuneen 12 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 12 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää ottaa seuraava annos normaaliin aikaan.

### *Pediatriiset potilaat*

#### Vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret

Pediatristen annossuositusten mukaan myös lapsi voi ottaa Nevirapine Mylan 400 mg -depottabletteja aikuisten annosohjeiden mukaan, jos hän

- on vähintään 8-vuotias ja painaa vähintään 43,8 kg tai
- on alle 8-vuotias ja painaa vähintään 25 kg tai
- hänen kehonsa pinta-ala on vähintään 1,17 m<sup>2</sup>.

Vähintään 3-vuotiaille pediatriisille potilaille voi olla saatavana muita depotvalmisteita, esim. 50 mg:n ja 100 mg:n depottabletteja.

#### Alle 3-vuotiaat lapset

Nevirapiinidepottablettien turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Alle 3-vuotiaille potilaille sekä kaikille muille ikäryhmille voi olla saatavana lääkeainetta välittömästi vapauttava oraalisuspensio (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

#### Annostuksessa huomioitavaa

Kokonaisvuorokausiannos ei saa missään hoidon vaiheessa eikä kenelläkään potilaalla ylittää 400 mg:aa. Potilasta on kehoitettava ottamaan Nevirapine Mylan joka päivä kuten on määrätty.

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana, ei saa aloittaa Nevirapine Mylan -depottablettihoitoa ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Aloitusjaksoa, jossa lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta otetaan 200 mg kerran vuorokaudessa, ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoisia hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän annoksen ja resistenssin riskien vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, pitää aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa, jolloin käytetään lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat nevirapiinihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

### *Munuaisten toimintahäiriö*

Aikuispotilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n lisäannosta lääkettä välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteella aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on  $\geq 20$  ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2. Dialyysihoidon saaville pediatrialle munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensiona tai lääkettä välittömästi vapauttavina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta nevirapiinivuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai lääkettä välittömästi vapauttavina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkettä välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

### *Maksan toimintahäiriö*

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkettä välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

### Antotapa

Suun kautta.

Depottabletit otetaan nesteen kera, eikä niitä saa rikkoa eikä pureskella. Nevirapine Mylan voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Käyttö potilailla, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (katso kohta 4.4).

Samanaikainen mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö, koska se saattaa alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nevirapiinia pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Nevirapiinia ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

**Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin / maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä (> 250/mm<sup>3</sup> aikuisilla naispotilailla ja > 400/mm<sup>3</sup> aikuisilla miespotilailla) on liitetty suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutus, jos potilaalla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA – eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml – nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta on havaittu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa lähinnä potilailla, joiden plasman HIV-1 viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa aikuisille naispotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm<sup>3</sup> tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli 400 solua/mm<sup>3</sup>, ja joilla on mitattavissa oleva plasman HIV-1 RNA, ellei hoidon hyöty ole riskiä suurempi.**

**Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysreaktioiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiinihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysreaktioiden jälkeen (ks. kohta 4.3).**

**Annosta pitää noudattaa tarkasti, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).**

#### Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysreaktioina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö pitää keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysreaktio (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Nevirapiinin annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta (esimerkiksi Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Rabdomyolyyisia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi lääkeainetta välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteeseen annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla suurempi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä pitää neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi.

Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy 14 vuorokauden aloitusjakson aikana (nevirapiinia välittömästi vapauttavaa valmistemuotoa käytettäessä), Nevirapine Mylan -depottablettihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Lääkeainetta välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteen käyttöä kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoja hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

**Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkevalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.**

**Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet pitää tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.**

**Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoina kuume, nivelkipu, lihaskipu ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositypenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).**

### Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seuranta. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoitoon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja koskeneessa yhdistettyjen kliinisten tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä naisten riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein

ihottuma, oli kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 % :iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma nevirapiinihoidon aikana. Potilaista, joilla valtaosalla plasman HIV-1 viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai enemmän, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm<sup>3</sup>, oli kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm<sup>3</sup> (11,0 % verrattuna 0,9 % :iin). Miehillä, joilla oli mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm<sup>3</sup>, havaittiin suurentunut riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm<sup>3</sup> (6,3 % verrattuna 1,2 % :iin). Tiettyihin CD4-solujen määriin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole havaittu potilailla, joiden viruskuorma oli alle mittausrajan (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin haittavaikutus, joka vaatii tarkkaa seurantaa ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

### Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita pitää seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja pitää seurata potilailta, joilla on hepatiittiin ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Kun lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta kahdesti vuorokaudessa käyttävä potilas siirtyy käyttämään Nevirapine Mylan -depottabletteja kerran vuorokaudessa, seuranta-aikataulun muuttaminen ei ole tarpeen.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja pitää seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkärin ja potilaan pitää olla varuillaan hepatiitin esioireiden tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

**Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen 14 päivän pituisella aloitusjaksolla kerran vuorokaudessa otettavalla lääkeainetta välittömästi vapauttavalla 200 mg nevirapiinitabletilla, jonka jälkeen annokseksi käytetään Nevirapine Mylan**

**-depottablettia 400 mg kerran vuorokaudessa. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seurantaa. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.**

**Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Nevirapine Mylan -valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.**

### Maksasairaus

Nevirapiinidepottablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Nevirapine Mylan on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh B). Niillä antiretroviraalihoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittavaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmistajien tuoteselosteisiin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

### Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheeseen vastaisesti kerrannaisannoksia nevirapiinidepottabletteja profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Nevirapiinidepottablettien käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1-infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä edenneeseen HIV-1-infektioon liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektioita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesterooniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä nevirapiinia saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, pitää sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit: Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syytä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja



glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemissä kliinisissä tutkimuksissa nevirapiinin käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Nevirapiinin ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä: Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea retroviruslääkkeiden yhdistelmällä annettavaa hoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina CART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecii -bakteerin aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immunitetin yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiinin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämistä nevirapiinin kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirentsi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksisen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriassa potilailla ja potilailla, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilailla, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin niillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Laktoosi: Nevirapine Mylan -depottabletit sisältävät 398 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeuttiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistuttava siitä, että se ei vaikuta terapeuttiseen vasteeseen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavat tiedot koskevat lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja, mutta niiden oletetaan pätevän kaikkiin valmistemuotoihin.

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2–4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä niitä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä niitä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND = ei määritelty, ↑ = suurenee ↓ = pienenee, ↔ ei vaikutusta.

| Lääkevalmisteet<br>terapeuttisen alueen<br>mukaan    | Yhteisvaikutus   | Yhteiskäyttöä koskevat<br>suositukset   |
|--|--|---|
| <b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>                              |  |   |
| <b>ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET</b>                  |  |   |
| <i>Nukleosidianalogit (NRTI:t)</i>                   |  |   |
| Didanosiiini<br>100–150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa | Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27)<br>Didanosiiini C <sub>min</sub> ND<br>Didanosiiini C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79–1,21)  | Didanosiiinia ja nevirapiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.   |
| Emtrisitabiini                                       | Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450<br>-entsyymien estäjä  | Nevirapiinia ja emtrisitabiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.   |
| Abakaviiri   | Abakaviiri ei estä sytokromi P450<br>-isoformeja ihmisen maksan<br>mikrosomeissa.  | Nevirapiinia ja abakaviiria<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.   |
| Lamivudiini<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa      | Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa<br>tai jakautumistilavuudessa. Tulokset<br>viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole<br>indusoivaa vaikutusta lamivudiinin<br>puhdistumaan.                                | Lamivudiinia ja nevirapiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.  |
| Stavudiini:<br>30/40 mg kahdesti<br>vuorokaudessa    | Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03)<br>Stavudiini C <sub>min</sub> ND<br>Stavudiini C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86–1,03)<br>Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut<br>muutoksia aikaisempaan aineistoon<br>verrattuna. | Stavudiinia ja nevirapiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.   |
| Tenofoviiri<br>300 mg kerran<br>vuorokaudessa        | Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi<br>muuttumattomana annettaessa sitä<br>yhdessä nevirapiinin kanssa.<br><br>Tenofoviirillä ei ole vaikutusta<br>nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.                             | Tenofoviiria ja nevirapiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista.  |
| Tsidovudiini<br>100–200 mg kolmesti<br>vuorokaudessa | Tsidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60–0,96)<br>Tsidovudiini C <sub>min</sub> ND<br>Tsidovudiini C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49–1,04)<br>Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut<br>nevirapiinin farmakokinetiikkaan.           | Tsidovudiinia ja nevirapiinia<br>voidaan käyttää ilman annosten<br>muuttamista,<br>Tsidovudiiniin liittyy yleisesti<br>granulosytopeniaa. Tämän<br>vuoksi potilailla, jotka saavat<br>nevirapiinia ja tsidovudiinia |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | samanaikaisesti, ja erityisesti pediatriisilla potilailla ja potilailla, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilailla, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin niillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulositytopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti. |
| <b>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</b>  |  |  |
| Efavirensi<br>600 mg kerran<br>vuorokaudessa  | Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86)<br>Efavirensi C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65–0,81)<br>Efavirensi C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77–1,01)  | Efavirensin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (katso kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemän 2NN-tutkimuksen tulokset, ks. nevirapiinin lääkeainetta välittömästi vapauttavat valmistemuodot, kohta 5.1).  |
| Delavirdiini  | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu,  | Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| Etraviriini   | Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeuttista vaikutusta.   | Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| Rilpiviriini  | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu,  | Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| <b>Proteaasin estäjät (PI:t)</b>  |  |  |
| Atatsanaviiri/ritonaviiri<br>300/100 mg kerran<br>vuorokaudessa<br>400/100 mg kerran<br>vuorokaudessa | <u>Atatsanaviiri/r 300/100mg:</u><br>Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71)<br>Atatsanaviiri/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20–0,40)<br>Atatsanaviiri/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60–0,86)<br><br><u>Atatsanaviiri/r 400/100mg:</u><br>Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02)<br>Atatsanaviiri/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27–0,60)<br>Atatsanaviiri/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85–1,24)<br>(verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia)<br>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34)<br>Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22–1,43)<br>Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09–1,25) | Atatsanaviirin/ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| Darunaviiri/ritonaviiri<br>400/100 mg kahdesti  | Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57)<br>Darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79–1,32)  | Darunaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| vuorokaudessa  | Darunaviiri $C_{max}$ ↑ 1,40 (1,14–1,73)<br>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44)<br>Nevirapiini $C_{min}$ ↑ 1,47 (1,20–1,82)<br>Nevirapiini $C_{max}$ ↑ 1,18 (1,02–1,37)   | muuttamista.   |
| Fosamprenaviiri<br>1400 mg kahdesti<br>vuorokaudessa,  | Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80)<br>Amprenaviiri $C_{min}$ ↓ 0,65 (0,49–0,85)<br>Amprenaviiri $C_{max}$ ↓ 0,75 (0,63–0,89)<br>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40)<br>Nevirapiini $C_{min}$ ↑ 1,34 (1,21–1,49)<br>Nevirapiini $C_{max}$ ↑ 1,25 (1,14–1,37)    | Fosamprenaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (katso kohta 4.4).   |
| Fosamprenaviiri/<br>ritonaviiri 700/100 mg<br>kahdesti vuorokaudessa                           | Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03)<br>Amprenaviiri $C_{min}$ ↓ 0,81 (0,69–0,96)<br>Amprenaviiri $C_{max}$ ↔ 0,97 (0,85–1,10)<br>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24)<br>Nevirapiini $C_{min}$ ↑ 1,22 (1,10–1,35)<br>Nevirapiini $C_{max}$ ↑ 1,13 (1,03–1,24)    | Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista  |
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>(kapselit) 400/100 mg<br>kahdesti vuorokaudessa                     | <u>Aikuispotilaat:</u><br>Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98)<br>Lopinaviiri $C_{min}$ ↓ 0,54 (0,28–0,74)<br>Lopinaviiri $C_{max}$ ↓ 0,81 (0,62–0,95)   | Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg:aan (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä niitä yhdessä nevirapiinin kanssa. Nevirapiiniannoksen muuttamista ei tarvita annettaessa nevirapiinia yhdessä lopinaviirin kanssa. |
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>(oraaliliuos)<br>300/75 mg/m <sup>2</sup> kahdesti<br>vuorokaudessa | <u>Lapsipotilaat:</u><br>Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09)<br>Lopinaviiri $C_{min}$ ↓ 0,45 (0,25–0,82)<br>Lopinaviiri $C_{max}$ ↓ 0,86 (0,64–1,16)  | Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m <sup>2</sup> :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä niitä yhdessä nevirapiinin kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille.  |
| Ritonaviiri<br>600 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07)<br>Ritonaviiri $C_{min}$ ↔ 0,93 (0,76–1,14)<br>Ritonaviiri $C_{max}$ ↔ 0,93 (0,78–1,07)<br>Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkitsevään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa. | Ritonaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.   |
| Sakinaviiri/ritonaviiri  | Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkitseviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.   | Sakinaviiri/ritonaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Tipranaviiri/ritonaviiri<br>500/200 mg kahdesti<br>vuorokaudessa | Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.<br><br>Saatavilla oleva rajallinen tieto alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemästä faasi IIa -tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C <sub>min</sub> -arvossa.  | Tipranaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.  |
| <b>FUUSION ESTÄJÄT</b>   |   |  |
| Enfuvirtidi  | Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.  | Enfuvirtidia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.   |
| Maraviroki<br>300 mg kerran<br>vuorokaudessa                     | Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55)<br>Maraviroki C <sub>min</sub> ND<br>Maraviroki C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94–2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna.<br>Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.  | Maravirokia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.  |
| <b>INTEGRAASIN ESTÄJÄT</b>                                       |   |  |
| Elvitegraviiri/<br>kobisistaatti                                 | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.<br>Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että nevirapiinin pitoisuuksia plasmassa.   | Nevirapiinin ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| Raltegraviiri<br>400 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                | Kliinistä tietoa ei ole saatavilla.<br>Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.  | Raltegraviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.   |
| <b>ANTIBIOOTIT</b>   |   |  |
| Klaritromysiini<br>500 mg kahdesti<br>vuorokaudessa              | Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76)<br>Klaritromysiini C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30–0,64)<br>Klaritromysiini C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69–0,86)<br>Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73)<br>Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68–1,49)<br>Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21–1,80)<br>Nevirapiini AUC ↑ 1,26<br>Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 1,28<br>Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,24<br>aikaisempaan aineistoon verrattuna. | Klaritromysiinialtistus pieni merkitsevästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti. |
| Rifabutiini  | Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98–1,40)  | Ei havaittavissa merkittävä  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa                       | Rifabutiini $C_{min}$ ↔ 1,07 (0,84–1,37)<br>Rifabutiini $C_{max}$ ↑ 1,28 (1,09–1,51)<br>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84)<br>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini $C_{min}$ ↑ 1,22 (0,86–1,74)<br>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini $C_{max}$ ↑ 1,29 (0,98–1,68)<br>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä. | vaikutusta rifabutiinin tai nevirapiinin keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annostelussa. |
| Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa                  | Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28)<br>Rifampisiini $C_{min}$ ND<br>Rifampisiini $C_{max}$ ↔ 1,06 (0,91–1,22)<br>Nevirapiini AUC ↓ 0,42<br>Nevirapiini $C_{min}$ ↓ 0,32<br>Nevirapiini $C_{max}$ ↓ 0,50<br>aikaisempaan aineistoon verrattuna.   | Rifampisiinin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on nevirapiinia sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.  |
| <b>SIENILÄÄKKEET</b>                                      |  |   |
| Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa                  | Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01)<br>Flukonatsoli $C_{min}$ ↔ 0,93 (0,86–1,01)<br>Flukonatsoli $C_{max}$ ↔ 0,92 (0,85–0,99)<br>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.  | Kohonneen nevirapiinialtistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.   |
| Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa                 | Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39<br>Itrakonatsoli $C_{min}$ ↓ 0,13<br>Itrakonatsoli $C_{max}$ ↓ 0,62<br>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.   | Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.   |
| Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa                 | Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40)<br>Ketokonatsoli $C_{min}$ ND<br>Ketokonatsoli $C_{max}$ ↓ 0,56 (0,42–0,73)<br>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15–1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.   | Ketokonatsolin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).   |
| <b>VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOON</b> |  |   |
| Adefoviiri  | Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden  | Adefoviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.   |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.  |   |
| Bosepreviiri  | Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:tä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.                           | Bosepreviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella.  |
| Entekaviiri   | Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.   | Entekaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.  |
| Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b) | Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.  | Interferoneja ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.   |
| Ribaviriini   | Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | Ribaviriinia ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.  |
| Telapreviiri  | Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Alkuperäisvalmisteen valmistaja ei ole   | Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa.<br><br>Jos telapreviiriä annetaan yhdessä nevirapiinin kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita. |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>tehnyt lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä.</p> <p>Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusojien kanssa.</p> |  |
| Telbivudiini  | <p>Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä.</p> <p>Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.</p>  | Telbivudiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.  |
| <b>ANTASIDIT</b>  |   |  |
| Simetidiini   | <p>Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p> <p>Nevirapiini <math>C_{\min}</math> ↑ 1,07</p>  | Simetidiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.   |
| <b>ANTITROMBOOTIT</b>   |   |  |
| Varfariini  | <p>Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.</p>  | Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.  |
| <b>EHKÄISYVALMISTEET</b>  |   |  |
| <p>Depomedrokso-progesteroniasetaatti (DMPA)</p> <p>150 mg joka 3. kuukausi</p> | <p>DMPA AUC ↔</p> <p>DMPA <math>C_{\min}</math> ↔</p> <p>DMPA <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,20</p> <p>Nevirapiini <math>C_{\max}</math> ↑ 1,20</p>   | Nevirapiinin yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja nevirapiinia samanaikaisesti.  |
| <p>Etinyyliestradioli (EE)</p> <p>0,035 mg</p>                                  | <p>EE AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97)</p> <p>EE <math>C_{\min}</math> ND</p> <p>EE <math>C_{\max}</math> ↔ 0,94 (0,79–1,12)</p>  | Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä nevirapiinia käytävillä naisilla (katso kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä nevirapiinin kanssa. |
| <p>Noretisteroni (NET)</p> <p>1,0 mg kerran vuorokaudessa</p>                   | <p>NET AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93)</p> <p>NET <math>C_{\min}</math> ND</p> <p>NET <math>C_{\max}</math> ↓ 0,84 (0,73–0,97)</p>   |  |



| <b>KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT</b>             |   |  |
|--|---|--|
| Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus | Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51)<br>Metadoni C <sub>min</sub> ND<br>Metadoni C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50–0,67)   | Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan nevirapiinihoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.  |
| <b>ROHDOSVALMISTEET</b>                  |   |  |
| Mäkikuisma                               | Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetaboliala ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta. | Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja nevirapiinia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Nevirapiinin annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen. |

#### Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisy menetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

##### Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (katso kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm<sup>3</sup> ja plasman HIV-1 RNA -määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (katso kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja

nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm<sup>3</sup>, ei ole suurentunut toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsittelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohorttitutkimuksissa että meta-analyyseissä.

### Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyä äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

### Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että nevirapiinihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia kuten väsymystä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on väsymystä, hänen on vältettävä vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486 (VERxVE) yleisimmin ilmoitettuja nevirapiinidepottablettihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia aiemmin hoitamattomilla potilailla (kun huomioon otettiin myös lääkeainetta välittömästi vapauttavalla valmistemuodolla toteutettu hoidon aloitusjakso) olivat ihottuma, pahoinvointi, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, päänsärky, väsymys, hepatiitti, vatsakipu, ripuli ja kuume. Nevirapiinidepottablettihoitoon ei liity sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo havaittu lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja ja oraalisuspensiota käytettäessä.

**Markkinoille tulon jälkeen nevirapiinista saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava hepatiitti/maksan vajaatoiminta, sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).**

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys nevirapiinidepottablettien käyttöön, on raportoitu. Alla olevat yleisyystiedot perustuvat haittavaikutusten karkeisiin ilmaantuvuustietoihin, jotka havaittiin lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä (hoidon aloitusjakso, taulukko 1) ja nevirapiini-depotryhmässä (satunnaistettu vaihe / ylläpitovaihe, taulukko 2) alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä kliinisessä 1100.1486-tutkimuksessa, jossa 1068 potilasta sai nevirapiinin lisäksi tenofoviiriä/emtricitabiinia.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

| <b>Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, lääkevalmistetta välittömästi vapauttavat nevirapiinitabletit</b> |  |
|---|--|
| <i>Veri ja imukudos</i>   |  |
| Melko harvinainen   | granulosytopenia   |
| Harvinainen   | anemia   |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>   |  |
| Melko harvinainen   | yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio   |
| <i>Hermosto</i>   |  |
| Yleinen   | päänsärky  |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>   |  |
| Yleinen   | vatsakipu, pahoinvointi, ripuli  |
| Melko harvinainen   | oksentelu  |
| <i>Maksa ja sappi</i>   |  |
| Melko harvinainen   | keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)   |
| Harvinainen   | hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (0,09 %)   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>   |  |
| Yleinen   | ihottuma (6,7 %)   |
| Melko harvinainen   | Stevens–Johnson syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma  |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>  |  |
| Melko harvinainen   | nivelkipu, lihaskipu   |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>  |  |
| Yleinen   | väsytys, kuume   |
| <i>Tutkimukset</i>  |  |
| Melko harvinainen   | poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymit koholla, hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine |

| <b>Taulukko 2: Ylläpitovaihe, nevirapiinidepottabletit</b> |  |
|--|--|
| <i>Veri ja imukudos</i>                                    |  |
| Melko harvinainen  | anemia, granulosytopenia   |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                                  |  |
| Melko harvinainen  | yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio |
| <i>Hermosto</i>  |  |
| Yleinen  | päänsärky  |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                                |  |
| Yleinen  | vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli   |
| <i>Maksa ja sappi</i>                                      |  |
| Yleinen  | hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (1,6 %)  |
| Melko harvinainen  | keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>                            |  |
| Yleinen  | ihottuma (5,7 %)   |

|  |   |
|--|---|
| Melko harvinainen                                    | Stevens–Johnson syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,6 %), angioedeema, nokkosihottuma   |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>                 |   |
| Melko harvinainen                                    | nivelkipu, lihaskipu  |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |   |
| Yleinen  | väsytys   |
| Melko harvinainen                                    | kuume   |
| <i>Tutkimukset</i>                                   |   |
| Melko harvinainen                                    | poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla, hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine |

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset todettiin muissa nevirapiinitutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta niitä ei havaittu alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486.

Koska granulosityopeniaa, lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktista reaktiota, ikterusta, fulminanttia hepatiittia (joka voi johtaa kuolemaan), nokkosihottumaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu lääkettä välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella aloitusjakson aikana alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 aloitusjakson aikana lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n = 1068).

Myös koska anemiaa, granulosityopeniaa, anafylaktista reaktiota, ikterusta, Stevens–Johnsonin syndroomaa/toksista epidermaalista nekrolyysiä (joka voi johtaa kuolemaan), angioedeemaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu ylläpitovaiheen aikana nevirapiinidepottableteilla alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 ylläpitovaiheen aikana nevirapiinia depottabletteina saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n = 505).

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktemiaa (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombositopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

#### *Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä*

Näille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti)

on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

### *Iho ja ihonalaiset kudokset*

Nevirapiinin yleisin hättäväikutus on ihottuma. Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, angioödeemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktionä, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoina kuume, nivelkivut, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmaantui ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä 1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat (n = 1068), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, saivat aloitusjaksossa lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Turvallisuustietoihin kuuluivat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144 viikkoa kestäneen tutkimuksen. Tähän sisältyy myös turvallisuustiedot viikon 144 jälkeisistä potilaskäynneistä avoimessa jatkotutkimuksessa (johon saivat osallistua kummastakin hoitoryhmästä ne potilaat, jotka suorittivat loppuun 144 viikon sokkoutetun vaiheen). Vaikeaa tai hengenvaarallista ihottumaa, jonka katsottiin liittyvän nevirapiinihoitoon, esiintyi lääkettä välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella toteutetun aloitusjakson aikana 1,1 prosentilla potilaista. Vaikeaa ihottumaa esiintyi satunnaistetun hoidon aikana 1,4 prosentilla lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta käyttäneistä ja 0,2 prosentilla depotmuotoista nevirapiinihoitoa käyttäneistä. Hengenvaarallisia (4. asteen) nevirapiinihoitoon liittyviä ihottumatapauksia ei raportoitu tämän tutkimuksen satunnaistetun vaiheen aikana. Tutkimuksessa raportoitiin myös kuusi Stevens–Johnsonin syndroomatapausta, joista kaikki paitsi yksi ilmenivät nevirapiinihoidon ensimmäisten 30 vuorokauden aikana.

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä 1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) potilaat, jotka olivat käyttäneet lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) vähintään 18 viikon ajan, satunnaistettiin joko saamaan depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1) (n = 295) tai jatkamaan hoitoa lääkettä välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella (n = 148). Tässä tutkimuksessa ei havaittu asteen 3 tai 4 ihottumaa kummassakaan hoitoryhmässä.

### *Maksa-sappi*

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriokokeissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja henkeä uhkaava maksatoksisuus,

mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä 1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, saivat aloitusjakson aikana lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Tutkimukseenottovaiheessa potilaiden CD4-solujen määrät olivat naisilla < 250 solua/mm<sup>3</sup> ja miehillä < 400 solua/mm<sup>3</sup>. Tutkimuksessa kerättiin prospektiivisesti tietoa mahdollisista maksatapahtumien oireista. Turvallisuustietoihin kuuluvat kaikkien potilaskäyntien tiedot siihen asti, kun viimeinen potilas oli suorittanut loppuun 144-viikkoisen tutkimuksen. Oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella aloitusjakson aikana oli 0,5 %. Aloitusjakson jälkeen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä 2,8 % ja nevirapiinidepotryhmässä 1,6 %. Yleisesti ottaen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli VERxVE-tutkimuksessa samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla.

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä 1100.1526-tutkimuksessa (TRANxITION) ei havaittu asteen 3 tai 4 kliinisiä maksatapahtumia kummassakaan hoitoryhmässä.

#### Pediatriset potilaat

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosinin kanssa, hoidosta lääkeainetta välittömästi vapauttavilla nevirapiinitableteilla ja oraalisuspensiolla saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosytopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosytopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosytopenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens–Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens–Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidootia. Yliannostustapauksia on raportoitu lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella käytettäessä 800–6000 mg:n vuorokausiannoksia enintään 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua,

transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

#### Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nielty annos oli 40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoitoitunut neutropenia ja hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään klinisiä komplikaatioita. Vuotta myöhemmin lapsen kehitys oli pysynyt normaalina.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG01

#### Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryoottisia DNA polymeeraaseja  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , tai  $\delta$ .

#### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*:

Nevirapiinin keskimääräinen EC<sub>50</sub>-arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppiä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG ja CRF12\_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293-soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1-isolaattia, keskimääräinen EC<sub>50</sub>-arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC<sub>50</sub>-arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirensin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviirin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasimestäjien amprenaviirin, atatsanaviirin, indinaviirin, lopinaviirin, sakinaviirin ja tipranaviirin sekä nukleosidianalogien abakaviirin, didanosinin, emitrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin ja tsidovudiinin kanssa. Anti-HBV-lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV-lääkevalmiste ribaviiri antagonisoivat nevirapiinin anti-HIV-1-vaikutusta *in vitro*.

#### Resistenssi

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100–250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n = 25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n = 46) yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n = 71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosidianalogiresistenssiin liittyvistä substituutioista: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

Alkuperäisvalmisteen valmistajan teki genotyyppianalyysin 86 potilaasta eristetyistä isolaateista. Kyseiset potilaat eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, ja he joko keskeyttivät VERxVE-tutkimukseen (1100.1486) osallistumisen joko virologisen epäonnistumisen (rebound, osittainen vaste) tai haittatapahtuman takia tai heidän viruskuormansa suureni ohimenevästi tutkimuksen aikana. Nämä potilaat saivat joko lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa kerran vuorokaudessa yhdessä tenofoviirin ja emtricitabiinin kanssa. Näytteiden analyysi osoitti, että 50 potilaan isolaateissa oli nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia resistenssimutaatioita. Näistä 50 potilaasta 28:lle kehittyi efavirensiresistenssi ja 39:lle etraviriiniresistenssi (yleisin resistenssin aiheuttava mutaatio oli Y181C). Käytetyt valmistemuodot (lääkettä välittömästi vapauttava valmiste kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoinen hoito kerran vuorokaudessa) eivät eronneet toisistaan resistenssin suhteen.

Hoidon epäonnistumisen yhteydessä havaitut mutaatiot olivat nevirapiinipohjaisella hoidolla odotettavissa olevia. Tutkimuksessa havaittiin kaksi uutta substituutiota kodoneissa, jotka oli aiemmin yhdistetty nevirapiiniresistenssiin: yhdellä depotmuotoista nevirapiinia saaneen ryhmän potilaalla oli Y181I-mutaatio ja yhdellä lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneen ryhmän potilaalla Y188N-mutaatio. Nevirapiiniresistenssi vahvistettiin fenotyyppityksellä.

#### Ristiresistenssi

Ei-nukleosidianalogeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* -tutkimuksissa.

Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirensille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen.

Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasintestäjien, HIV-integraasintestäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkettä on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Nevirapiinia on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

#### Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemät kliiniset tutkimukset depottableteilla

Depotmuotoisen nevirapiinihoidon kliininen teho perustuu 48 viikon tietoihin satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta vaiheen 3 kaksoislumetutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (VERxVE-tutkimus, 1100.1486) sekä 24 viikon tietoihin satunnaistetusta avoimesta tutkimuksesta potilailla, jotka siirtyivät lääkettä välittömästi vapauttavista nevirapiinitableteista kahdesti vuorokaudessa nevirapiinidepottablettihoitoon kerran vuorokaudessa (TRANxITION-tutkimus, 1100.1526).

#### *Potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa*

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä VERxVE-tutkimus (1100.1486) on vaiheen 3 tutkimus, jossa aiemmin hoitamattomat potilaat saivat lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtricitabiinia. Satunnaistamisjakson aikana potilaat stratifioitiin HIV-1-RNA-arvojen mukaan (< 100 000 kopiota/ml ja > 100 000 kopiota/ml). Taulukossa 1 esitetään valikoituja demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja.



**Taulukko 1: Demografisia tietoja ja taudin lähtötilanne tietoja tutkimuksessa 1100.1486 (alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä tutkimus)**

|   | <b>Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste</b> | <b>Depotmuotoinen nevirapiini</b> |
|---|--|-----------------------------------|
|   | n = 508*   | n = 505                           |
| <b>Sukupuoli</b>  |  |                                   |
| - Mies  | 85 %   | 85 %                              |
| - Nainen  | 15 %   | 15 %                              |
| <b>Syntyperä</b>  |  |                                   |
| - Valkoihoinen  | 74 %   | 77 %                              |
| - Mustaihoinen  | 22 %   | 19 %                              |
| - Aasialainen   | 3 %  | 3 %                               |
| - Muu**   | 1 %  | 2 %                               |
| <b>Alue</b>   |  |                                   |
| - Pohjois-Amerikka  | 30 %   | 28 %                              |
| - Eurooppa  | 50 %   | 51 %                              |
| - Latinalainen Amerikka   | 10 %   | 12 %                              |
| - Afrikka   | 11 %   | 10 %                              |
| <b>Plasman HIV-1 RNA -arvo lähtötilanteessa (log<sub>10</sub> kopiota/ml)</b> |  |                                   |
| - Keskiarvo (keskihajonta)  | 4.7 (0.6)  | 4.7 (0.7)                         |
| - ≤ 100 000   | 66 %   | 67 %                              |
| - > 100 000   | 34 %   | 33 %                              |
| <b>CD<sub>4</sub>-arvo lähtötilanteessa (soluja/mm<sup>3</sup>)</b>           |  |                                   |
| - Keskiarvo (keskihajonta)  | 228 (86)   | 230 (81)                          |
| <b>HIV-1-alatyyppi</b>  |  |                                   |
| - B   | 71 %   | 75 %                              |
| - Muu kuin B  | 29 %   | 24 %                              |

\* Sisältää 2 potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet mitään lääkevalmistetta sokkoutetusti.

\*\* Myös Amerikan intiaanit / eskimot ja havaijilaiset / Tyynenmeren saarten asukkaat.

Taulukossa 2 kuvataan alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemän VERxVE-tutkimuksen (1100.1486) tuloksia viikolla 48. Tuloksiin kuuluvat kaikkien niiden potilaiden tulokset, jotka satunnaistettiin 14 vrk pituisen lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella toteutetun aloitusjakson jälkeen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen lääkevalmistetta sokkoutetusti.

**Taulukko 2: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48\* (alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä tutkimus)**

|   | <b>Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste</b><br><b>n = 506</b> | <b>Depotmuotoinen nevirapiini</b><br><b>n = 505</b> |
|---|--|---|
| Virologinen vaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml)       | 75,9 %   | 81,0 %  |
| Virologinen epäonnistuminen                         | 5,9 %  | 3,2 %   |
| - Ei suppressiota viikkoon 48 mennessä              | 2,6 %  | 1,0 %   |
| - Rebound   | 3,4 %  | 2,2 %   |
| Lääkevalmisteen käyttö lopetettiin ennen viikkoa 48 | 18,2 %   | 15,8 %  |
| - Kuolema   | 0,6 %  | 0,2 %   |
| - Haittatapahtumia                                  | 8,3 %  | 6,3 %   |
| - Muuta**   | 9,3 %  | 9,4 %   |

\* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteannoksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

\*\* Mukaan lukien seurannan epäonnistuminen, suostumuksen peruuttaminen, huono hoitomyöntyvyys, riittämätön teho, raskaus ja muut syyt.

Viikolla 48 CD4-solujen määrän keskimuutos lähtötilanteesta oli lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä 184 solua/mm<sup>3</sup> ja depotmuotoisen nevirapiinihoidon ryhmässä 197 solua/mm<sup>3</sup>.

Taulukossa 3 esitetään alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemän tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 (satunnaistamisen jälkeen) lähtötilanteen viruskuorman mukaan.

**Taulukko 3: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 lähtötilanteen viruskuorman mukaan\* (alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä tutkimus)**

|  | Vasteen saaneet / kaikki potilaat (%)         |                            | Ero, %                    |
|--|---|----------------------------|---------------------------|
|  | Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste | Depotmuotoinen nevirapiini | (95 % Iv)                 |
| Lähtötilanteen HIV-1-viruskuorma (kopioita/ml) |   |                            |                           |
| - ≤ 100 000                                    | 240/303 (79,2 %)                              | 267/311 (85,0 %)           | 6,6 (0,7, 12,6)           |
| - > 100 000                                    | 144/203 (70,9 %)                              | 142/194 (73,2 %)           | 2,3 (-6,6, 11,1)          |
| <b>Yhteensä</b>                                | <b>384/506 (75,9 %)</b>                       | <b>409/505 (81,0 %)</b>    | <b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b> |

\* Potilaat, jotka saivat vähintään yhden lääkevalmisteannoksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen. Potilaat, jotka lopettivat hoidon käytön aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

\*\* Perustuu Cochranin testiin, jossa varianssianalyysiin on tehty jatkuvuuskorjaus

Hoitovasteen saavuttaneiden kokonaisosuus tutkimuksessa 1100.1486 (myös aloitusjakson aikana) oli valmistemuodosta riippumatta 793/1 068 = 74,3 %. Nimittäjään 1 068 kuuluu 55 potilasta, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, ja kaksi potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet yhtään annosta satunnaistetusti. Osoittaja 793 on niiden potilaiden lukumäärä, jotka olivat saavuttaneet vasteen viikolla 48 (384 kuului lääkeainetta välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneeseen ryhmään ja 409 depotmuotoisen hoidon ryhmään).

#### *Lipidit, muutos lähtötilanteesta*

Taulukossa 4 esitetään lipidien paastoarvojen muutos lähtötilanteesta.

**Taulukko 4: Yhteenvedo lipidiarvoista lähtötilanteessa (seulonta) ja viikolla 48 – tutkimus 1100.1486 ((alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä tutkimus))**

|             | Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste |                            |                           | Depotmuotoinen nevirapiini    |                            |                           |
|-------------|---|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|             | Lähtötilanne (ka.)<br>n = 503                 | Viikko 48 (ka.)<br>n = 407 | Muutos, %<br>*<br>n = 406 | Lähtötilanne (ka.)<br>n = 505 | Viikko 48 (ka.)<br>n = 419 | Muutos, %<br>*<br>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                       |

|                             |       |       |     |       |       |     |
|-----------------------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|
| Kokonaiskolesteroli (mg/dl) | 163,8 | 186,5 | +13 | 163,2 | 183,8 | +11 |
| Kokonaiskolesteroli/HDL     | 4,4   | 3,8   | -14 | 4,4   | 3,9   | -12 |
| Triglyseridit (mg/dl)       | 131,2 | 124,5 | -9  | 132,8 | 127,5 | -7  |

\* Muutosprosentti on yksittäisten potilaiden arvojen muutoksen mediaani niiden potilaiden osalta, joilta sekä lähtöarvot että viikon 48 arvot ovat saatavilla. Kyseessä ei siis ole yksinkertainen lähtöarvojen ja viikon 48 keskiarvojen ero.

### *Siirtyminen lääkeainetta välittömästi vapauttavasta nevirapiinivalmisteesta depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon*

TRANxITION (1100.1526) on alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemä vaiheen 3 tutkimus, jossa arvioidaan hoidon turvallisuutta ja antiviraalista tehoa potilailla, jotka siirtyvät lääkeainetta välittömästi vapauttavasta nevirapiinivalmisteesta depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon. Tähän avoimeen tutkimukseen otettiin 443 potilasta, jotka jo saivat jotakin viruslääkehoitoa, johon kuului lääkeainetta välittömästi vapauttava nevirapiinivalmiste 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja joiden HIV-1-RNA-arvot olivat < 50 kopiota/ml. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1) tai lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2). Noin puolet potilaista käytti lisäksi tenofoviria + emtricitabiinia, ja loput saivat abakaviirisulfaattia + lamivudiinia tai tsidovudiinia + lamivudiinia. Noin puolet potilaista oli aiemmin käyttänyt lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta vähintään 3 vuoden ajan ennen tutkimukseen 1100.1526 osallistumista.

TRANxITION-tutkimuksessa satunnaistamisen jälkeen viikon 24 kohdalla HIV-1-RNA-arvo oli edelleen < 50 kopiota/ml lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä (200 mg x 2) 92,6 prosentilla ja depotmuotoisen nevirapiinihoidon ryhmässä (400 mg x 1) 93,6 prosentilla.

### Pediatriset potilaat

Tulokset alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemän eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m<sup>2</sup> nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+-solujen osuudessa havaittiin viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Nevirapiinidepottablettien 400 mg vahvuuden ja 100 mg vahvuuden keskinäisestä vaihdettavuudesta ei ole tietoja.

### Imeytyminen

Alkuperäisvalmisteen valmistaja on tutkinut nevirapiinin farmakokinetiikkaa kerta-annostutkimuksessa (1100.1485), jossa 17 tervettä vapaaehtoista käytti depotmuotoista nevirapiinihoitoa. Kun nevirapiini annettiin yhtenä 400 mg depottablettina, sen suhteellinen hyötyosuus kahteen 200 mg lääkeainetta välittömästi vapauttavaan nevirapiinitablettiin verrattuna oli noin 75 %. Nevirapiinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 2 060 ng/ml mitattuna 24,5 tuntia (keskiarvo) 400 mg nevirapiinidepottablettien ottamisen jälkeen.

Alkuperäisvalmisteen valmistaja on tutkinut myös depotmuotoisen nevirapiinin farmakokinetiikkaa toistuvilla annoksilla toteutetuissa farmakokinetiikan tutkimuksessa (1100.1489) 24 HIV-1-infektioituneella potilaalla, jotka siirtyivät pitkäaikaishoidosta lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon. Kun 400 mg nevirapiinidepottabletteja oli annettu kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan 19 vrk:n ajan, nevirapiinin AUC 0-24,ss oli noin 80 % ja

$C_{\min,ss}$  noin 90 % lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinitablettihoidolla (200 mg x2) mitatusta arvosta. Nevirapiinin  $C_{\min,ss}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 2 770 ng/ml.

Kun depotmuotoinen nevirapiini annettiin runsasrasvaisen aterian kanssa, nevirapiinin  $AUC_{0-24,ss}$  oli noin 94 % ja  $C_{\min,ss}$  noin 98 % lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinitablettihoidolla mitatusta arvosta. Nevirapiinidepottablettihoidolla havaittuja ruokailusta riippuvia eroja nevirapiinin farmakokinetiikassa ei pidetä kliinisesti merkitseviä. Nevirapine Mylan -depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan terapeuttiseen vasteeseen. Jos potilaat raportoivat tällaisesta, on varmistuttava siitä, että se ei vaikuta terapeuttiseen vasteeseen.

### Jakautuminen

Nevirapiini on rasvaliukoinen, ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, mikä viittaa siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1–10 mikrog/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % ( $\pm 5$  %) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

*In vivo* -tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä massatase-/erittymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä  $^{14}C$ - nevirapiinia, josta jäljitettiin  $91,4 \pm 10,5$  %. Virtsaan erittyi  $81,3 \pm 11,1$  % ja ulosteisiin  $10,1 \pm 1,5$  %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden–neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten toimintahäiriö

Lääkeainetta välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteen kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus  $\geq 50$  ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus  $\geq 30$  ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli

normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävästä altistuksesta aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että aikuisten nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinilisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on  $\geq 20$  ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. Dialyysihoitoa saaville pediatrialle munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensionä tai lääkeainetta välittömästi vapauttavina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % nevirapiinioraalisuspensionä tai lääkeainetta välittömästi vapauttavien tablettien suositeltavasta vuorokausiannoksesta. Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

### Maksan toimintahäiriö

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä vakaan tilan tutkimuksessa verrattiin 46 potilasta, joilla oli

- lievä (n = 17; Ishak-pisteet 1-2)
- kohtalainen (n = 20; Ishak-pisteet 3-4)
- tai vaikea (n = 9; Ishak-pisteet 5-6, Child–Pugh-luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child–Pugh-pisteet eivät sovellettavissa)

maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg tablettimuotoista, lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (lääkeainetta välittömästi vapauttavilla 200 mg nevirapiinitableteilla) HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-luokka A, n = 6; Child–Pugh-luokka B, n = 4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child–Pugh-luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.4). Nevirapiinidepottablettihoitoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

### Sukupuoli

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä monikansallisessa 2NN tutkimuksessa lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatio-alatutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8 % pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla.

Sukupuolen vaikutusta depotmuotoisen nevirapiinivalmisteen farmakokinetiikkaan on arvioitu alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat

pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä depotmuotoista nevirapiinihoitoa saaneessa ryhmässä että lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä.

### Läkkäät

Ikä (vaihteluväli 18–68 v) ei ilmeisesti vaikuta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1-infektioituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1486 mustaihoisilla potilailla (n = 80/ryhmä) matalimmat pitoisuudet olivat noin 30 % suuremmat kuin valkoihoisilla (250–325 potilasta/ryhmä) sekä lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa hoidon ryhmässä että depotmuotoista nevirapiinihoitoa saaneessa ryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

### Pediatriset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemästä 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (tutkimus BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää – 19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77–13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4–6 mikrog/ml (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n = 17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

Depotmuotoisen nevirapiinivalmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1518. 85 potilasta (ikä 3–< 18 v) sai joko painon tai kehon pinta-alan mukaan määritettyjä annoksia lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta vähintään 18 viikon ajan, minkä jälkeen potilaat siirtyivät käyttämään nevirapiinidepottabletteja (2 x 100 mg, 3 x 100 mg tai 1 x 400 mg kerran vuorokaudessa) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa 10 vuorokauden ajan. Depotmuotoisen nevirapiinihoidon ja lääkeainetta välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteen geometrinen keskiarvojen suhde oli C<sub>min,ss</sub>-arvon ja AUC<sub>ss</sub>-arvon osalta noin 90 %, ja 90 % luottamusvälit olivat 80–125 %. C<sub>max,ss</sub>-arvon osalta suhde oli pienempi ja yhdenmukainen kerran vuorokaudessa annettavalla valmisteeella saavutettujen pitoisuuksien kanssa. Depotmuotoisella nevirapiinihoidolla keskimääräinen geometrinen annosta edeltävä matalin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa oli ikäryhmässä 3–< 6 vuotta 3 880 ng/ml, ryhmässä 6–< 12 vuotta 3 310 ng/ml ja ryhmässä 12–< 18 vuotta 5 350 ng/ml. Yleisesti ottaen depotmuotoisesta nevirapiinista johtuva altistus oli lapsilla samaa luokkaa kuin aikuisilla havaittu altistus tutkimuksessa 1100.1486.

Alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä rinnakkaisryhmillä toteutetuissa, hyötyosuutta arvioineissa kerta-annostutkimuksissa (tutkimukset 1100.1517 ja 1100.1531) nevirapiini 50 ja 100 mg depottableteilla havaittiin depotmuotoon liittyvinä ominaisuuksina hitaampi imeytyminen ja pienemmät huippupitoisuudet. Löydökset olivat samankaltaisia kuin verrattaessa 400 mg depottabletteja lääkeainetta välittömästi vapauttaviin 200 mg nevirapiinitabletteihin. Kun 200 mg kokonaisannos jaettiin neljään 50 mg:n annokseen kahden 100 mg:n annoksen sijasta, kokonaisimeytyminen oli 7–11 % suurempaa, mutta lääkevalmisteen vapautuminen oli samaa luokkaa. 50 ja 100 mg nevirapiinidepottablettien välillä havaittu

farmakokineettinen ero ei ole kliinisesti merkitsevä. 50 mg depottabletteja voidaan siis käyttää hieman isompien 100 mg depottablettien vaihtoehtona.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuun ottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonhydraatti  
Hypromelloosi  
Natriumstearyyilifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Avatun HDPE-purkin kesto aika 100 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

PVC/Alumiinikalvo-läpipainopakkaus, jossa on 14, 30, 30 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 60, 90, 100 tai 120 depottablettia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeeninen (PP) kierrekorkki ja alumiininen induktiosinettiiviste sekä kosteutta imevä puuvillakuitutyyny ja joka sisältää 30, 90, 250 tai 500 depottablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35133

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.10.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2018