

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Accord 400 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 400 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depottabletti sisältää 375 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kooltaan noin 9,3 x 19,2 mm, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”H” ja toisella puolella ”N1”. Depottablettia ei saa puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nevirapiini on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa HIV-1-infektoituneiden aikuisten, nuorten ja sellaisten vähintään 3-vuotiaiden lasten hoitoon, jotka pystyvät nielemään tabletteja (ks. kohta 4.2).

Nevirapine Accord -depottabletit eivät sovi 14 päivän aloitusjaksoon potilaille, jotka aloittavat nevirapiinin käytön.

Tällöin on tarkistettava muiden nevirapiinivalmisteiden, kuten välittömästi vapautuvia tablettien tai oraalisuspensioiden, saatavuus ja niitä tulee käyttää (ks. kohta 4.2).

Nevirapiinia on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymineistäjien kanssa käytettynä. Nevirapiinihoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

Suosittelava annos nevirapiinihoidon aloittaville potilaille on yksi välittömästi vapautuva 200 mg:n tabletti 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 välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa kahdesti vuorokaudessa:

Potilaat, jotka jo käyttävät välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, voivat vaihtaa Nevirapine Accord 400 mg depottabletteihin kerran vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa ilman aloitusjaksoa välittömästi vapautuvilla nevirapiinitableteilla.

Nevirapine Accord -hoitoon on yhdistettävä vähintään kaksi muuta antiretroviraalista lääkettä. Samanaikaisessa hoidossa on noudatettava valmistajien suosittelemaa 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.

Pediatriset potilaat

Vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret

Pediatristen annossuositusten mukaan myös lapsi voi ottaa Nevirapine Accord 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 kehon pinta-ala on vähintään 1,17 m².

Vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille on tarkistettava muiden depottablettivahvuuksien, kuten 50 mg ja 100 mg depottabletit, saatavuus.

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 on tarkistettava välittömästi vapautuvan oraalisuspension saatavuus (ks. kyseinen valmisteyhteenveto).

Annostuksessa huomioitavaa

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

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana, ei saa aloittaa Nevirapine Accord -depottablettihoitoa ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Aloitusjaksoa, jossa välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistetta otetaan 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 välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistetta.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Nevirapine Accord -hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Vanhemmat ihmiset

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Aikuispotilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n välittömästi vapautuvaa nevirapiinilisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2. Dialyysihoitoa saaville pediatriisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta nevirapiinin vuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia nevirapiinitabletteja. Näiden muiden sopivien valmistemuotojen saatavuus on tarkistettava.

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 välittömästi vapautuvia nevirapiinitabletteja. Näiden muiden sopivien valmistemuotojen saatavuus on tarkistettava.

Antotapa

Depottabletit otetaan nesteen kera, eikä niitä saa rikkoa eikä pureskella. Nevirapine Accord 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

Nevirapine Accord -valmistetta pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Nevirapine Accord -valmistetta ei pidä käyttää ainoana antiretroviruslääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa 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 ($> 250/\text{mm}^3$ aikuisilla naispotilailla ja $> 400/\text{mm}^3$ 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 kontrolloidussa 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/mm³ tai aikuisille miespotilaille, joiden CD4-solujen määrä on yli 400 solua/mm³, 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 oireyhtymä, 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, granulositypenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

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

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

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vuorokausi välittömästi vapautuvan nevirapiinivalmisteen 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 (välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistemuotoa käytettäessä), Nevirapine Accord -depottablettihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Välittömästi vapautuvan nevirapiinivalmisteen käyttöä 200 mg kerran vuorokaudessa ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista 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 yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja henkeä uhkaavaa 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 nevirapiiniin 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. Välittömästi vapautuvia 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/mm³, oli kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (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/mm³, havaittiin suurentunut riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 % :iin). Tiettyihin CD4-solujen määrään 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 seuranta 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 välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa kahdesti vuorokaudessa käyttävä potilas siirtyy käyttämään Nevirapine Accord -depottabletteja kerran vuorokaudessa, seuranta-aikataulun muuttaminen ei ole tarpeen.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana $\geq 2,5$ -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 maksatulehduksen 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 välittömästi vapautuvalla 200 mg nevirapiinitabletilla, jonka jälkeen annoksena käytetään Nevirapine Accord -depottablettia 400 mg kerran vuorokaudessa. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seuranta. 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 Accord -valmistetta ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Nevirapiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Nevirapiini 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 valmisteiden 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 maksasairauden pahenemista 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 nevirapiinia profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Nevirapiinin 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 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektoita.

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, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Nevirapine Accord -valmistetta saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkkeiden 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 syynä on lääkahoito, 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.

Kliinisissä tutkimuksissa nevirapiinin käyttöön on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Koska erityisiä tutkimuksia ei ole, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Nevirapiinin ei ole myöskään havaittu aiheuttavan 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 neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infekto voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita pitää seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihapatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

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

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

Laktoosi: Nevirapine Accord depottabletit sisältävät 375 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti.

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

Jotkut muita neviraviinidepottabletteja käyttäneet potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Saatavana olevien tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan näiden muiden valmisteiden terapeuttiseen vasteeseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tiedot koskevat välittömästi vapautuvia 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 yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä 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 terapeuttisen alueen mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEAINEET		
Nukleosidianalogit (NRTI:t)		
Didanosiini Didanosiini 100–150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiini AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosine C _{min} ND Didanosiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanosiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 - entsyymien estäjä.	Nevirapine Accord -valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450- isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Nevirapine Accord -valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan.	Lamivudiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} ↔ 0,94 (0,86–1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja Nevirapine Accord - valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirilla ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Tsidovudiini 100–200 mg kolmesti vuorokaudessa	Tsidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60–0,96) Tsidovudiini C _{min} ND Tsidovudiini C _{max} ↓ 0,70 (0,49–1,04) Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan.	Tsidovudiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista. Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.
<i>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</i>		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirentsi AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86) Efavirentsi C _{max} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Efavirentsi C _{max} ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Efavirentsin ja Nevirapine Accord -valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (katso kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. välittömästi lääkeainetta vapauttavat Nevirapine Accord -valmistemuodot, kohta 5.1).
Delavirdiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Nevirapine Accord -valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.	Nevirapine Accord -valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Nevirapine Accord -valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Proteaasin estäjät (PI:t)</i>		
Atatsanaviiri/ritonaviri 300/100 mg kerran	Atatsanaviiri/r 300/100 mg: Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71)	Atatsanaviirin/ritonavirin ja Nevirapine Accord -valmisteen

<p>vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>Atatsanaviiri/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Atatsanaviiri/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p><u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Atatsanaviiri/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) Atatsanaviiri/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p>	<p>yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57) Darunaviiri C_{min} ↔ 1,02 (0,79–1,32) Darunaviiri C_{max} ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,47 (1,20–1,82) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p>	<p>Darunaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
<p>Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Amprenaviiri C_{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Amprenaviiri C_{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p>	<p>Fosamprenaviirin ja Nevirapine Accord -valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Fosamprenaviiri/ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprenaviiri C_{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) Amprenaviiri C_{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)</p>	<p>Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p><u>Aikuispotilaat</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinaviiri C_{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinaviiri C_{max} ↓ 0,81 (0,62–0,95)</p>	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri-annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Nevirapine Accord -valmisteen kanssa. Nevirapine Accord -annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa.</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos)</p>	<p><u>Lapsipotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09)</p>	<p>Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa</p>

300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa	Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)	300/75 mg/m ² :aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Nevirapine Accord -valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille.
Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07) Ritonaviiri C _{min} ↔ 0,93 (0,76–1,14) Ritonaviiri C _{max} ↔ 0,93 (0,78–1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkittäviin muutoksiin nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Ritonaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Sakinaviiri/ritonaviiri	Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä.	Sakinaviiri/ritonaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi IIa -tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C _{min} -arvossa.	Tipranaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
FUUSION ESTÄJÄT		
Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroki C _{min} ND Maraviroki C _{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
INTEGRAASIN ESTÄJÄT		
Elvitegraviiri/kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Nevirapine Accord -valmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Nevirapine Accord -valmisteen ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4).
Raltegraviiri	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla.	Raltegraviiria ja Nevirapine

400 mg kahdesti vuorokaudessa	Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	<p>Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76) Klaritromysiini C_{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64) Klaritromysiini C_{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86)</p> <p>Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{min} ↔ 0 (0,68–1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C_{min} ↑ 1,28 Nevirapiini C_{max} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna</p>	Klaritromysiinialtistus pieneni merkittävästi 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 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98–1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68)</p> <p>Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.</p>	Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai Nevirapine Accord -valmisteen keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä 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	<p>Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampisiini C_{min} ND Rifampisiini C_{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C_{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C_{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna</p>	Rifampisiinin ja Nevirapine Accord -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Nevirapine Accord -valmistetta sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Flukonatsoli C_{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Flukonatsoli C_{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon</p>	Kohonneen Nevirapine Accord -altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.

	annettaessa pelkäästään nevirapiinia.	
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C _{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C _{max} ↓ 0,62 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) Ketokonatsoli C _{min} ND Ketokonatsoli C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15–1,28 verrattuna aikaisempiin kontroleihin.	Ketokonatsoli ja Nevirapine Accord -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOON		
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 tiedetään olevan osallisenä ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä 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 Nevirapine Accord -valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
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 Nevirapine Accord -valmistetta 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 Nevirapine Accord -valmistetta 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 Nevirapine Accord -valmistetta 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-gptä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. 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-indusoidijien kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Nevirapine Accord -valmisteen kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.
Telbivudiini	Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Telbivudiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTASIDIT		
Simetidiini	Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07	Simetidiiniä ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTITROMBOOTIT		
Varfariini	Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti.	Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin.

EHKÄISYVALMISTEET		
Depomedroksiprogesteroni- asettaatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C _{max} ↑ 1,20	Nevirapiinin yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Nevirapine Accord - valmistetta samanaikaisesti.
Etinyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisyinä Nevirapine Accord -valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4).
Noretisteroni (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa	NET AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä nevirapiinin kanssa.
KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT		
Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus	Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Nevirapine Accord - hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetaboliala ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen hoito- ohjelman muuttamista on harkittava. Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Nevirapine Accord -valmistetta 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. Nevirapine Accord -valmisteen annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa jatkua ainakin 2 viikon ajan mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja 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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisymenetelmänä, 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 (ks. 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/mm³ 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/mm³, ei ole suurentunut toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsitelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohortti-tutkimuksissa että meta-analyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy 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

Kliinisessä tutkimuksessa 1100.1486 (VERxVE) yleisimmin ilmoitettuja nevirapiinin depottablettihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia aiemmin hoitamattomilla potilailla (kun huomioon otettiin myös välittömästi vapautuvalla valmistemuodolla toteutettu hoidon aloitusjakso) olivat ihottuma, pahoinvointi, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, päänsärky, väsymys, hepatiitti, vatsakipu, ripuli ja kuume. Nevirapiinin depottablettihoitoon ei liity sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo havaittu nevirapiinin välittömästi vapautuvia tabletteja 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, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulosityopenia 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 antoon, on raportoitu. Alla olevat yleisyystiedot perustuvat haittavaikutusten karkeisiin ilmaantuvuustietoihin, jotka havaittiin välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä (hoidon aloitusjakso, taulukko 1) ja nevirapiinidepotryhmässä (satunnaistettu vaihe / ylläpitovaihe, taulukko 2) kliinisessä 1100.1486-tutkimuksessa, jossa 1068 potilasta sai nevirapiinihoidon lisäksi tenofoviiriä/emtricitabiinia.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, välittömästi vapautuva nevirapiinivalmiste

Veri ja imukudos

Melko harvinainen granulosityopenia
Harvinainen anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma),
lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, ripuli
Melko harvinainen oksentelu

Maksa ja sappi

Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)
Harvinainen hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (0,09 %)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (6,7 %)
Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa
kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys, kuume

Tutkimukset

Melko harvinainen poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla,
transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla,
hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine

Taulukko 2: Ylläpitovaihe, nevirapiinidepottabletit

Veri ja imukudos

Melko harvinainen anemia, granulosityopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio

Hermosto

Yleinen päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi

Yleinen hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (1,6 %)

Melko harvinainen keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen ihottuma (5,7 %)

Melko harvinainen Stevens–Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,6 %), angioedeema, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen väsymys

Melko harvinainen kuume

Tutkimukset

Yleinen 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 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 välittömästi vapautuvalla nevirapiinivalmisteella aloitusjakson aikana tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa 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 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

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombosityopenia. 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.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (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 ihonalainen kudος

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus 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, angioödemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktionä, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyvinä yleisoireina 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).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat (n = 1068), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, saivat aloitusjaksossa välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtricitabiinia. 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 välittömästi vapautuvalla nevirapiinivalmisteella toteutetun aloitusjakson aikana 1,1 prosentilla potilaista. Vaikeaa ihottumaa esiintyi satunnaistetun hoidon aikana 1,4 prosentilla välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa 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 syndroomatapauksia, joista kaikki paitsi yksi ilmenivät nevirapiinihoidon ensimmäisten 30 vuorokauden aikana.

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

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, S-GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton S-GT:n 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).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, saivat aloitusjakson aikana välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (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/mm³ ja miehillä < 400 solua/mm³. 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 välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon aloitusjakson aikana oli 0,5 %. Aloitusjakson jälkeen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli välittömästi vapautuvassa nevirapiiniryhmässä 2,8 % ja nevirapiinidepotryhmässä 1,6 %. Yleisesti ottaen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli VERxVE-tutkimuksessa samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla.

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

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiinin kanssa, hoidosta välittömästi vapautuvilla nevirapiinitableteilla ja oraalisuspensiolla saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosityopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosityopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosityopenian 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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Nevirapiiniyliannostukseen ei ole antidoottia. Yliannostustapauksia on raportoitu välittömästi vapautuvaa nevirapiinivalmistetta käytettäessä, annokset vaihtelivat 800–6000 mg vuorokaudessa aina 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. Niety 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 kliinisiä 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 eukaryootisia DNA polymeraaseja α , β , γ tai δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Nevirapiinin keskimääräinen EC_{50} -arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppinä 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_{50} -arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC_{50} -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- nukleosisanalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

86 potilaasta eristetyistä isolaateista tehtiin genotyyppianalyysi. 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 välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa kahdesti vuorokaudessa tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa kerran vuorokaudessa yhdessä tenofoviirin ja emitrisitabiinin 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 (välittömästi vapautuva hoito 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 depotmuotoisen nevirapiiniryhmän potilaalla oli Y181I-mutaatio ja yhdellä välittömästi vapautuvan nevirapiiniryhmän potilaalla Y188N-mutaatio.

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-proteasainestäjien, HIV-integraasimestäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Kliiniset tulokset

Nevirapiinia on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

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 välittömästi vapautuvasta nevirapiinitablettihoitosta kahdesti vuorokaudessa nevirapiinidepottablettihoitoon kerran vuorokaudessa (TRANxITION-tutkimus, 1100.1526).

Potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa

VERxVE (1100.1486) on vaiheen 3 tutkimus, jossa aiemmin hoitamattomat potilaat saivat välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. Satunnaistamisjakson aikana potilaat stratifioitiin HIV-1-RNA-arvojen mukaan ($\leq 100\,000$ 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

	Nevirapiini välittömästi vapautuva valmiste n = 508*	Nevirapiini depotmuotoinen valmiste n = 505
Sukupuoli		
- Mies	85 %	85 %
- Nainen	15 %	15 %
Syntyperä		
- Valkoihoinen	74 %	77 %
- Mustaihoinen	22 %	19 %
- Aasialainen	3 %	3 %
- Muu**	1 %	2 %
Alue		
- Pohjois-Amerikka	30 %	28 %
- Eurooppa	50 %	51 %
- Latinalainen Amerikka	10 %	12 %

- Afrikka	11 %	10 %
Plasman HIV-1 RNA-arvo lähtötilanteessa (log₁₀ kopiota/ml)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
CD4-arvo lähtötilanteessa (soluja/mm³)		
- Keskiarvo (keskihajonta)	228 (86)	230 (81)
HIV-1-alatyppi		
- 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 kuvaillaan VERxVE-tutkimuksen (1100.1486) tuloksia viikolla 48. Tuloksiin kuuluvat kaikkien niiden potilaiden tulokset, jotka satunnaistettiin 14 vrk pituisen välittömästi vapautuvalla nevirapiinihoidolla toteutetun aloitusjakson jälkeen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen lääkevalmistetta sokkoutetusti.

Taulukko 2: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48*

	Nevirapiini välittömästi vapautuva valmiste n = 506	Nevirapiini depotmuotoinen valmiste n = 505
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 lääkevalmisteanneksen 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 välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä 184 solua/mm³ ja depotmuotoisen nevirapiinihoidon ryhmässä 197 solua/mm³.

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

Taulukko 3: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48 lähtötilanteen viruskuorman mukaan*

	Vasteen saaneet/kaikki potilaat (%)		Ero (95 %:n luottamusväli)
	Nevirapiini välittömästi vapautuva valmiste	Nevirapiini depotmuotoinen valmiste	
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)
Yhteensä	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1; 10,0)**

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

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

Hoitovasteen saavuttaneiden kokonaisuus 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 välittömästi vapautuvan hoidon ryhmään ja 409 depotmuotoisen hoidon ryhmään).

Lipidit, muutos lähtötilanteesta

Taulukossa 4 esitetään lipidien paastoarvojen muutos lähtötilanteesta.

Taulukko 4: Yhteenvedo lipidiarvoista lähtötilanteesta (seulonta) ja viikolla 48 - tutkimus 1100.1486

	Nevirapiini välittömästi vapautuva valmiste			Nevirapiini depotmuotoinen valmiste		
	Lähtötilanne (keskiarvo) n = 503	Viikko 48 (keskiarvo) n = 407	Muutos, %* n = 406	Lähtötilanne (keskiarvo) n = 505	Viikko 48 (keskiarvo) n = 419	Muutos, %* 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 välittömästi vapautuvasta nevirapiinihoidosta depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon TRANxITION (1100.1526) on vaiheen 3 tutkimus, jossa arvioidaan hoidon turvallisuutta ja antiviraalista tehoa potilailla, jotka siirtyvät välittömästi vapautuvasta nevirapiinihoidosta depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon. Tähän avoimeen tutkimukseen otettiin 443 potilasta, jotka jo saivat jotakin viruslääkehoitoa, johon kuului välittömästi vapautuva nevirapiini 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 välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa (200 mg x 2). Noin puolet potilaista käytti lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia, ja loput saivat abakaviirisulfaattia + lamivudiinia tai tsidovudiinia + lamivudiinia. Noin puolet potilaista oli aiemmin käyttänyt välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa 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 välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä (200 mg x 2) 92,6 prosentilla ja depotmuotoisen nevirapiinihoidon ryhmässä (400 mg x 1) 93,6 prosentilla.

Pediatriiset potilaat

Tulokset eteläafrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+-solujen osuudessa havaittiin 48 viikon kohdalla molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen:

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

Depotmuotoisen nevirapiinivalmisteen farmakokinetiikkaa on tutkittu myös toistuvilla annoksilla toteutetuissa farmakokinetiikan tutkimuksissa (tutkimus 1100.1489) 24 HIV-1 infektoituneella potilaalla, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta nevirapiinipitkäaikaishoidosta 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 % välittömästi vapautuvalla 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 % välittömästi vapautuvalla nevirapiinitablettihoidolla mitatusta arvosta.

Nevirapiinidepottablettihoidolla havaittuja ruokailusta riippuvia eroja nevirapiinin farmakokinetiikassa ei pidetä kliinisesti merkitseviä. Nevirapiinidepottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jotkut muita nevirapiinidepottabletteja käyttäneet potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Saatavana olevien tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan näiden muiden valmisteen 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 viitaten 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 % (± 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. Eritymistutkimuksessa 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: : Nevirapiinin välittömästi vapautuvan kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 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 pieneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että aikuisten nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n välittömästi vapautuvalla nevirapiini-lisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden kreatiinipuhdistuma on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. Dialyysihoitoa saaville pediatriksille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta nevirapiinin vuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai välittömästi vapautuvina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia nevirapiinitabletteja.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa 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, välittömästi vapautuvaa 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 lääkkeen aiheuttama toksisuus havaitaan.

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (välittömästi vapautuvilla 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). Nevirapine Accord -depottabletteja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää välittömästi vapautuvia nevirapiinitabletteja.

Sukupuoli

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa 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 tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä nevirapiinidepotoitoryhmässä että välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä.

Vanhemmat ihmiset

Ikä (vaihteluväli 18–68 v) ei ilmeisesti vaikuta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa 1100.1486 mustaihosisilla potilailla (n = 80/ryhmä) matalimmat pitoisuudet olivat noin 30 % suuremmat kuin valkoihosisilla (250–325 potilasta/ryhmä) sekä välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä että nevirapiinidepotoitoryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (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/m² kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m² kerran vuorokaudessa jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4–6 µg/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 tutkimuksessa 1100.1518. 85 potilasta (ikä 3–< 18 v) sai joko painon tai kehon pinta-alan mukaan määritettyjä annoksia välittömästi vapautuvaa nevirapiinihoitoa 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 välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon geometrinen keskiarvojen suhde oli C_{min,ss}-arvon ja AUC_{ss}-arvon osalta noin 90 %, ja 90 % luottamusväli olivat 80–125 %. C_{max,ss}-arvon osalta suhde oli pienempi ja yhdenmukainen kerran vuorokaudessa annettavalla valmisteella 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 nevirapiinidepotohoidosta johtuva altistus oli lapsilla samaa luokkaa kuin aikuisilla havaittu altistus tutkimuksessa 1100.1486.

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 välittömästi vapautuviin 200 mg nevirapiinitabletteihin. Kun 200 mg kokonaisannos jaettiin neljään 50 mg annokseen kahden 100 mg 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

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

HDPE-purkki – käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylidikloridi (PVC) -alumiinifolioläpipainopakkaukset. Yksi kotelo sisältää 30 x 1 tai 90 x 1 depottablettia. tai Korkeatiheksinen polyetyleni (HDPE) -purkki, jossa on polypropyleeniturvasuljin ja paperitiiviste, pahvikotelossa. Yksi purkki sisältää 30 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 33567

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.04.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2019