

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 nukleosidianalogi-käänteiskopioijaentsyymistäjien 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 pediatrialle 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 ikä-, paino- ja kehon pinta-alaryhmille 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 nevirapiini valmistetta 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).

Iäkkäät

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. Dialyysihoidon saaville pediatrialle munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensionä 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. Naisukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä (> 250/mm³ aikuisilla naispotilailla ja > 400/mm³ 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/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 yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiinihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden 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 yliherkkyysoireina 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 yliherkkyysoire (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).

Rabdomyolyyseja 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 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 yleisoireina kuume, nivelkipu, lihaskipu ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia 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 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. 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 nevirapiinihoitoon 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 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 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 nevirapiinihoitoon 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 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 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 käyttöaiheen 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.

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 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.

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 latenti infektio 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 autoimmuunihepatiitti). 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 rifampisiinin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämistä Nevirapine Accord -valmisteen kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirentsi, ketokonatsoli, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), 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 pediatriset 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 laktaasiinpuutos, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Jotkut potilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan 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)		
Didanosiiini Didanosiiini 100–150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosine C _{min} ND Didanosiiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanosiiinia 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)	Stavudiinia ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.

	Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	
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>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86) Efavirensi C _{max} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Efavirensi C _{max} ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Efavirensin 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).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeuttista vaikutusta.	Nevirapine Accord -valmisteen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Nevirapine Accord -valmisteeseen ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Proteaasin estäjät (PI:t)</i>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<p><u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) 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>	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Nevirapine Accord -valmisteeseen yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<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>	Darunaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa	<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)</p>	Fosamprenaviirin ja Nevirapine Accord -valmisteeseen yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (ks. kohta 4.4).

	<p>Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,34 (1,21–1,49)</p> <p>Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p>	
<p>Fosamprenaviiri/ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03)</p> <p>Amprenaviiri C_{\min} ↓ 0,81 (0,69–0,96)</p> <p>Amprenaviiri C_{\max} ↔ 0,97 (0,85–1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24)</p> <p>Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,22 (1,10–1,35)</p> <p>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></p> <p>Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98)</p> <p>Lopinaviiri C_{\min} ↓ 0,54 (0,28–0,74)</p> <p>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) 300/75 mg/m² kahdesti vuorokaudessa</p>	<p><u>Lapsipotilaat:</u></p> <p>Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09)</p> <p>Lopinaviiri C_{\min} ↓ 0,45 (0,25–0,82)</p> <p>Lopinaviiri C_{\max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)</p>	<p>Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m²:aan kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa pitää harkita käytettäessä yhdessä Nevirapine Accord -valmisteen kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille.</p>
<p>Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07)</p> <p>Ritonaviiri C_{\min} ↔ 0,93 (0,76–1,14)</p> <p>Ritonaviiri C_{\max} ↔ 0,93 (0,78–1,07)</p> <p>Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkittäviin muutoksiin nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.</p>	<p>Ritonaviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>

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 \leftrightarrow 1,01 (0,6–1,55) Maraviroki C_{min} ND Maraviroki C_{max} \leftrightarrow 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 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		

<p>Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<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>	<p>Klaritromysiinia Itistus pieni 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.</p>
<p>Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa</p>	<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 merkittävä.</p>	<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.</p>
<p>Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa</p>	<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>	<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.</p>

SIENILÄÄKKEET

Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Flukonatsoli AUC \leftrightarrow 0,94 (0,88–1,01)</p> <p>Flukonatsoli C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,86–1,01)</p> <p>Flukonatsoli C_{\max} \leftrightarrow 0,92 (0,85–0,99)</p> <p>Nevirapiini: altistus: \uparrow100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.</p>	Kohonneen Nevirapine Accord -altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	<p>Itrakonatsoli AUC \downarrow 0,39</p> <p>Itrakonatsoli C_{\min} \downarrow 0,13</p> <p>Itrakonatsoli C_{\max} \downarrow 0,62</p> <p>Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.</p>	Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>Ketokonatsoli AUC \downarrow 0,28 (0,20–0,40)</p> <p>Ketokonatsoli C_{\min} ND</p> <p>Ketokonatsoli C_{\max} \downarrow 0,56 (0,42–0,73)</p> <p>Nevirapiini: plasmapitoisuudet: \uparrow 1,15–1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.</p>	Ketokonatsoli ja Nevirapine Accord -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOON		
Adefoviiri	<p>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 osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.</p>	Adefoviiria ja Nevirapine Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Entekaviiri	<p>Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.</p>	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.
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-asetaatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20	Nevirapiinin yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja

	Nevirapiini C_{max} ↑ 1,20	Nevirapine Accord -valmistetta samanaikaisesti.
Etinyyliestradioli (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 ehkäisynä 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 suurentanut 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

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

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, 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 seuranta (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 ($\leq 1/10$); yleinen ($\leq 1/100$), $< 1/10$); melko harvinainen ($\leq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\leq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, välittömästi vapautuva nevirapiinivalmiste

Veri ja imukudos

Melko harvinainen granulositytopenia
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, granulositytopenia

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 depottableteina 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 trombosytopenia. 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-infektoituneilla 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 ilmentyä 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 yhdistelmähoido (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma. Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisenä, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, angioödeemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai lääkereaktiona, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottumaan liittyviä 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 aloitusjaksoa 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 nevirapiinihoitoa 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 laboratoriokokeissa 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 seurantaa (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. Granulosytopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. 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 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 antidootia. Yliannostustapauksia on raportoitu välittömästi vapautuvaa nevirapiiniä valmistettävästä 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 alenemistä. 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 isoiloitunut 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 eukaryoottisia DNA polymeraaseja α , β , γ tai δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Nevirapiinin keskimääräinen EC₅₀-arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1-isolaattien tyyppejä 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 EC₅₀-arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC₅₀-arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmissä 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 ritonaviriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1-vaikutusta yhdessä proteaasinestäjien amprenaviirin, atansanaviirin, indinaviirin, lopinaviirin, sakinaviirin ja tipranaviirin sekä nukleosidianalogien abakaviirin, didanosiin, emtricitabiinin, 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 soluviljelmissä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä 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-nukleosidianalogi 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 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

(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-nukleosidiana logeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu in vitro tutkimuksissa. Ristiresistenssi efavirensille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteasiinestäjien, HIV-integraasiinestäjien 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 + emtricitabiinia. 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 lähtötilannetietoja 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-ala-tyyppi		
- 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 lääkevalmisteanneksen sokkoutetusti satunnaistamisen jälkeen.

Potilaat, jotka lopettivat hoidon 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 välittömästi vapautuvan hoidon ryhmään ja 409 depotmuotoisen hoidon ryhmään).

Lipidit, muutos lähtötilanteesta

Taulukossa 4 esitetään lipidien paastoarvojen muutos lähtötilanteesta.

Taulukko 4: Yhteenveto lipidiarvoista lähtötilanteessa (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.

Pediatriset 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

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 farmakokinetikassa ei pidetä kliinisesti merkitseviä. Nevirapiinidepottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jotkutpotilaat ovat raportoineet havainneensa ulosteessa jäänteitä, jotka saattavat muistuttaa ehjiä tabletteja. Tähän asti saatavana olevien tietojen perusteella tämän ei ole osoitettu vaikuttavan 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. Erityistutkimuksessa 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 farmakokinetikassa.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen 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 kreatiiniinipuhdistuma on ≤ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. 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.

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 nevirapiiniainestettä 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-aratutkimus, 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 nevirapiiniainesteen farmakokinetiikkaan on arvioitu tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä nevirapiinidepotihoitoryhmässä että välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä.

Iäkkäät

Ikä (vaihteluväli 18–68 v) ei ilmeisesti vaikuta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1-infektioituneilla 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 valkoihoisilla (250–325 potilasta/ryhmä) sekä välittömästi vapautuvan nevirapiinihoidon ryhmässä että nevirapiinidepotihoitoryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

Pediatriiset 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 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 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 % luottamusvälit 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 Viramune-tabletteihin.

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

3 vuotta.

HDPE-purkki – käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylilokloridi (PVC) -alumiinifolioläpääpääpakkaukset. Yksi kotelo sisältää 30 x 1 tai 90 x 1 depottablettia.

tai

Korkeatehokas polyetyleni (HDPE) -purkki, jossa on polypropyleeniturvasuljin ja paperitiiviste, pahvikotelossa.

Yksi purkki sisältää 30 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi

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

11.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Accord 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 400 mg nevirapin (som anhydrat).

Hjälpämne med känd effekt: en depottablett innehåller 375 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vit eller nästa vit, oval, bikonvex tablett, storlek ca 9,3 mm x 19,2 mm. Ena sidan är märkt med "H" och andra sidan med "N1". Depottabletten ska inte delas.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nevirapine är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av HIV-1-infektion hos vuxna, ungdomar och barn från 3 år och uppåt som kan svälja tabletter (se avsnitt 4.2).

Nevirapine Accord-depottabletter är inte lämpliga till insättningsperioden på 14 dagar för patienter som börjar ta nevirapin.

Härvid bör tillgängligheten av andra nevirapinformuleringar, såsom tabletter med omedelbar frisättning eller oral suspension, undersökas, och de bör användas därefter (se avsnitt 4.2).

Den kliniska erfarenheten med nevirapin härrör främst från kombinationsbehandling med omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI). Valet av fortsatt behandling efter nevirapin ska baseras på klinisk erfarenhet och resistenstestning (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Nevirapine Accord bör administreras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen för patienter som inleder nevirapinbehandling är en 200 mg tablett med omedelbar frisättning dagligen under de första 14 dagarna (denna insättningsperiod ska användas, eftersom det har visat sig att den leder till lägre frekvens av hudutslag) och därefter en 400 mg depottablett en gång dagligen i kombination med minst två andra antiretrovirala läkemedel.

Patienter som behandlas med nevirapin med omedelbart frisättning två gånger dagligen:

Patienter som redan behandlas med nevirapin med omedelbar frisättning två gånger per dag i kombination med andra antiretrovirala läkemedel kan byta till Nevirapine Accord 400 mg depottabletter en gång per dag i kombination med andra antiretrovirala läkemedel utan insättningsperiod med nevirapintabletter med omedelbar frisättning.

Nevirapine Accord ska kombineras med minst två andra antiretrovirala medel. Vid samtidig behandling bör tillverkarnas dosrekommendationer följas.

Om patienten upptäcker att en dos har missats inom 12 timmar efter att den skulle ha tagits, bör patienten ta den missade dosen så snart som möjligt. Om en dos missas och det har gått mer än 12 timmar efter att den skulle ha tagits, bör patienten ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Pediatrik population

Barn och ungdomar 3 år och äldre

Enligt de pediatrika dosrekommendationerna kan Nevirapine Accord 400 mg depottabletter också tas av barn enligt doseringsschemat för vuxna, om de:

- är minst 8 år och väger minst 43,8 kg eller
- är under 8 år och väger minst 25 kg eller
- har en kroppsytta på 1,17 m² eller mer.

För pediatrika patienter som är 3 år eller äldre bör tillgängligheten av andra lämpliga formuleringar, såsom 50 mg och 100 mg depottabletter, undersökas.

Barn under 3 år

Säkerhet och effekt för nevirapindepottabletter i behandling av barn under 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

För patienter yngre än 3 år och för alla andra ålders-, vikt- och BSA-grupper bör man undersöka, om det finns en oral suspension med omedelbar frisättning tillgänglig (se respektive produktresumé).

Överväganden vid dosering

Den totala dagsdosen ska inte överstiga 400 mg för någon patient under någon tidpunkt av behandlingen. Patienterna ska upplysas om vikten av att använda Nevirapine Accord varje dag som förskrivet.

För patienter som får hudutslag under insättningsperioden på 14 dagar med 200 mg/dag ska behandling med Nevirapine Accord depottabletter inte sättas in förrän utslagen försvunnit. Hudutslag utan andra symtom ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Insättningsperioden, då nevirapin med omedelbar frisättning tas en gång dagligen, ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, utan i det skedet ska en alternativ behandling sökas och sättas in p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

Patienter som avbryter behandlingen med nevirapin under mer än 7 dagar ska börja på nytt med den rekommenderade doseringen, efter en insättningsperiod på två veckor med nevirapin med omedelbar frisättning.

Viss toxicitet fordrar att behandlingen med Nevirapine Accord avbryts (se avsnitt 4.4).

Äldre

Nevirapin har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

För vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance ≥ 20 ml/min behöver inte denna dosjustering, se avsnitt 5.2. För pediatrika

patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys rekommenderas, att patienten efter varje dialysbehandling får en extra dos nevirapin oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, som motsvarar 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av nevirapin (som oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning). Detta hjälper till att motverka effekten av dialys på nevirapin-clearance. Nevirapin-depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion, och nevirapin-tabletter med omedelbar frisättning bör användas. Tillgänglighet för dessa andra lämpliga formuleringar bör kontrolleras.

Nedsatt leverfunktion

Nevirapin ska inte användas till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Nevirapin-depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och de bör användas nevirapin-tabletter med omedelbar frisättning. Tillgänglighet för dessa andra lämpliga formuleringar bör kontrolleras.

Administreringssätt

Depottabletterna ska tas med vätska, och ska inte krossas eller tuggas. Nevirapine Accord kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Återinsättning till patienter där behandlingen satts ut permanent på grund av svåra hudutslag, hudutslag med allmänpåverkan, överkänslighetsreaktioner eller klinisk hepatit orsakat av nevirapin.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) eller vilkas utgångsvärde för ASAT eller ALAT är > 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen får inte behandlas förrän utgångsvärdet för ASAT/ALAT har stabiliserats vid < 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen.

Återinsättning till patienter som vid tidigare behandling med nevirapin hade ASAT- eller ALAT-värden > 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen under nevirapinbehandling, och där förändringen i leverfunktion återkommer vid återinsättning av nevirapin (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) p.g.a. risk för minskad nevirapinkoncentration och försämrad klinisk effekt av nevirapin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Nevirapine Accord ska endast användas i kombination med minst två andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.1).

Nevirapine Accord ska inte användas som det enda aktiva antiretrovirala läkemedlet, då det har visat sig att monoterapi med ett antiretroviralt läkemedel leder till virusresistens.

De första 18 veckornas behandling med nevirapin är en kritisk period som kräver noggrann monitorering av patienterna med avseende på svåra och livshotande hudreaktioner (inklusive fall av Stevens–Johnsons syndrom [SJS], toxisk epidermal nekrolys [TEN]) och allvarlig hepatit/leversvikt. Risken är störst för att leverbiverkningar och hudreaktioner skall inträffa under de första 6 behandlingsveckorna.

Det finns dock risken för att leverbiverkningar kvarstår efter denna tidsperiod, och monitoreringen ska fortsätta med täta intervall. Kvinnligt kön och högre CD4-värden (> 250/mm³ hos vuxna kvinnor och > 400/mm³ hos vuxna män) vid start med nevirapinbehandling löper större risk för leverbiverkningar, om patienten har detekterbar HIV-1 RNA i plasma, dvs. ≥ 50 kopior/ml – vid insättning av nevirapin. Eftersom allvarlig och livshotande levertoxicitet har observerats i kontrollerade och okontrollerade studier, framförallt

hos patienter med plasma-HIV-1-virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, bör nevirapin inte insättas hos vuxna kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm³ eller hos vuxna män med mer än 400 CD4-celler/mm³ med detekterbar HIV-1 RNA i plasma, såvida inte nyttan uppväger risken. I vissa fall har leverskadan fortskridit trots utsättning av behandlingen. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på hepatit, svåra hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner måste avbryta nevirapinbehandlingen och omedelbart uppsöka läkare. Nevirapin får inte återinsättas efter svåra lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3).

Dosen måste följas noga, speciellt under den inledande 14-dagarsperioden (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

Svåra och livshotande hudreaktioner, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, huvudsakligen under de första 6 veckornas behandling. Sådana biverkningar har varit Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och hudutslag i form av överkänslighetsreaktioner, vilka förknippas med allmänpåverkan och påverkan på inre organ. Patienterna ska följas noggrant under de första 18 veckorna. Patienterna ska följas noga om hudutslag förekommer utan andra symtom. Behandlingen med nevirapin måste avbrytas permanent hos patienter som utvecklar svåra hudutslag eller hudutslag med allmänpåverkan (som feber, hudblåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla), inklusive Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys. Användningen av nevirapin måste avbrytas permanent hos alla patienter som uppvisar överkänslighetsreaktioner (karaktäriserade av hudutslag samt allmänpåverkan, samt visceralt engagemang såsom hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan), se avsnitt 4.4.

Administrering av nevirapin i högre dos än rekommenderat kan leda till mer frekventa och allvarigare hudreaktioner, (t.ex. Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys).

Rabdomyolys har observerats hos patienter som fått hud- och/eller leverreaktioner i samband med användning av nevirapin.

Samtidig tillförsel av prednison (40 mg/dag under de första 14 dagarnas behandling med nevirapin med omedelbar frisättning) har inte visats minska incidensen av nevirapinrelaterade hudutslag, och kan vara relaterat till en ökad incidens och allvarlighetsgrad av hudutslag under de första 6 veckornas behandling med nevirapin.

Vissa riskfaktorer för att utveckla allvarliga hudreaktioner har identifierats. Dessa inkluderar bristande följsamhet när det gäller den initiala doseringen under insättningsperioden och lång fördröjning mellan de första symptomen och kontakt med läkare. För kvinnor förefaller risken större än för män att utveckla hudutslag, vare sig de behandlas med nevirapin eller får behandling som inte innehåller nevirapin.

Patienterna bör informeras om att en allvarlig biverkan av nevirapin är hudutslag. De bör rådats att snabbt ta kontakt med sin läkare, om de får någon form av hudutslag, och undvika dröjsmål mellan de första symptomen och kontakt med läkare. De flesta hudutslag som förekommer vid behandling med nevirapin uppträder under de första 6 veckornas behandling. Patienterna ska därför noga följas beträffande förekomst av hudutslag under den perioden.

Patienterna bör informeras om att de inte ska påbörja behandling med Nevirapine Accord depottabletter förrän alla hudutslag som uppträdde under insättningsperioden på 14 dagar med nevirapin med omedelbar frisättning har försvunnit. Doseringen med 200 mg nevirapintabletter med omedelbar frisättning en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, utan en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

Varje patient som får svårt hudutslag eller hudutslag med allmänpåverkan, såsom feber, hudblåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla, ska avbryta användningen av läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare. Hos dessa patienter får nevirapinbehandlingen inte påbörjas på nytt.

Om patienterna har hudutslag som misstänks vara orsakade av nevirapin, ska leverfunktionsprover tas. Hos patienter med måttlig till kraftig ökning av levervärden (ASAT eller ALAT mer än 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen) ska nevirapinbehandlingen sättas ut permanent.

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karakteriserade av hudutslag och allmänpåverkan, såsom feber, ledsmärter, muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och nedsatt njurfunktion, måste användningen av nevirapin avbrytas permanent och användningen får inte påbörjas på nytt (se avsnitt 4.3).

Leverreaktioner

Svår eller livshotande leverskada, inklusive fatal fulminant hepatit, har observerats hos patienter som behandlats med nevirapin. De första 18 veckornas behandling är en kritisk period som kräver noggrann monitorering. Risken för leverreaktioner är störst under de första 6 veckornas behandling. Risken kvarstår dock även efter denna period, och monitoreringen ska därför fortgå med täta intervall under hela behandlingen.

Rabdomyolys har observerats hos patienter som fått hud- och/eller leverreaktioner i samband med användning av nevirapin.

Ökade nivåer av ASAT och ALAT över 2,5 gånger normalvärdet och/eller samtidig infektion med hepatit (hepatit B och/eller C) vid påbörjad antiretroviral behandling är generellt relaterade till ökad risk för leverbiverkningar under antiretroviral behandling, inklusive behandlingsregimer som innefattar nevirapin.

Större risk för leverbiverkningar är förknippad med kvinnligt kön samt ej tidigare behandlade patienter med förhöjt antal CD4-celler vid insättning av nevirapin. I en retrospektiv analys av poolade kliniska studier med nevirapintabletter med omedelbar frisättning hade kvinnor tre gånger högre risk än män för symtomatiska leverbiverkningar, ofta associerade med hudutslag (5,8 % resp. 2,2 %). Ej tidigare behandlade patienter oavsett kön, med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med höga CD4-värden när behandlingen med nevirapin påbörjades, hade högre risk för symtomatiska leverbiverkningar med nevirapin.

Av patienterna, av vilka merparten hade en plasma-HIV-1-virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, hade kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm³ en 12 gånger högre risk för symtomatiska leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm³ (11,0 % resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden > 400 celler/mm³ än hos män med CD4-värden < 400 celler/mm³ (6,3 % resp. 1,2 %). Denna ökade risk för toxicitet baserad på CD4-nivå har inte observerats hos patienter med icke-detekterbar (dvs. < 50 kopior/ml) virusmängd.

Patienterna ska informeras om att leverreaktioner är en betydande biverkning med nevirapin som kräver noggrann monitorering under de första 18 veckorna. De ska informeras om att symtom som tyder på hepatit ska föranleda utsättning av nevirapin och att de omedelbart ska uppsöka läkare för undersökningar som ska omfatta leverfunktionsprover.

Levermonitorering

Laboratorieundersökningar inklusive leverfunktionsprov ska göras före insättning av behandling med nevirapin och med lämpliga intervall under behandlingen.

Avvikande leverfunktionsvärden har rapporterats i samband med användning av nevirapin, i vissa fall under de första veckornas behandling.

Asymtomatisk ökning av leverenzymerna har ofta beskrivits och utgör inte nödvändigtvis en kontraindikation för användning av nevirapin. Asymtomatisk ökning av GT utgör inte någon kontraindikation för fortsatt användning.

Leverfunktionstesterna ska monitoreras varannan vecka under de första två månadernas behandling, efter tre månaders behandling och därefter regelbundet. Kontroller bör genomföras, om patienterna har symtom som tyder på hepatit och/eller överkänslighet.

För patienter som redan står på en regim med nevirapin med omedelbar frisättning två gånger dagligen, som byter till Nevirapine Accord-depottabletter en gång dagligen, behöver inte monitoreringschemat ändras.

Om ASAT eller ALAT före eller under behandlingen är $\geq 2,5$ gånger jämfört med den normala övre gränsen, bör leverfunktionsvärdena kontrolleras med tätare intervall i samband med ordinarie läkarbesöken. Nevirapin får inte ges till patienter med utgångsvärde för ASAT eller ALAT > 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen förrän ASAT/ALAT-utgångsvärdena har stabiliserats vid < 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen (se avsnitt 4.3).

Läkaren och patienten ska vara uppmärksamma på tidiga tecken eller symtom på hepatit, såsom aptitlöshet, illamående, gulsot, bilirubinuri, kittfärgad avföring, hepatomegali eller ömhet över levern. Patienterna ska rådas att omedelbart uppsöka läkarvård, om dessa symtom uppträder.

Om ASAT eller ALAT stiger till mer än 5 gånger jämfört med den normala övre gränsen under behandlingen, ska användningen av nevirapin omedelbart avbrytas. Om ASAT och ALAT återvänder till utgångsvärdet och om patienten inte har några kliniska tecken eller symtom på hepatit, hudutslag, allmänpåverkan eller andra fynd som antyder nedsatt organfunktion, kan det vara möjligt att återinsätta nevirapin, efter bedömning från fall till fall, med en initial dos av nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar, och därefter en dos Nevirapine Accord 400 mg depottabletter en gång dagligen. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om leverfunktionsvärdena stiger snabbt på nytt, ska nevirapin sättas ut permanent.

Om klinisk hepatit förekommer, karakteriserad av aptitlöshet, illamående, gulsot SAMT laboratoriefynd (som måttlig eller grav avvikelse i leverfunktionsvärdena (exkl. ökade GT), ska nevirapin sättas ut permanent. Användningen av Nevirapine Accord får inte påbörjas på nytt hos patienter hos vilka läkemedlet utsattes permanent p.g.a. klinisk hepatit som orsakades av nevirapin.

Lever sjukdom

Säkerhet och effekt av nevirapin har inte säkerställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Nevirapine är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3). Resultat från farmakokinetiska studier tyder på att försiktighet bör iakttagas, när nevirapin ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med kronisk hepatit B eller C, som behandlas med kombinerad antiretroviral terapi har förhöjd risk för svåra eller potentiellt fatala leverbiverkningar. Vid samtidig administrering av antivirala läkemedel vid behandling mot hepatit B eller C, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling och som har befintlig nedsättning av leverfunktionen, inklusive kronisk aktiv hepatit, har ökad frekvens leverfunktionsstörningar. De ska monitoreras enligt gällande praxis. Om det finns tecken på försämrad leversjukdom hos dessa patienter, bör man överväga att avbryta eller sätta ut behandlingen.

Andra varningar

Postexpositionspylax: Svår levertoxicitet, inklusive transplantationskrävande leverinsufficiens, har rapporterats hos personer utan HIV-infektion, som utom godkänd indikation fått upprepade nevirapindoser som postexpositionspylax (PEP). Användning av nevirapin för PEP har inte utvärderats i någon specifik studie, detta gäller särskilt frågan om behandlingens duration. Från denna användning avrådes därför bestämt.

Kombinationsbehandling med nevirapin botar inte HIV-1-infektionen. Patienten kan fortsätta uppleva sjukdomssymtom som är förbundna med avancerad HIV-1-infektion, inklusive opportunistiska infektioner.

Hormonella antikonceptionsmedel, fränsett depo-medroxiprogesteronacetat (DMPA), får inte användas som enda antikonceptionsmetod av kvinnor som behandlas med Nevirapine Accord, eftersom nevirapin kan sänka plasmakoncentrationen av dessa läkemedel. Av detta skäl och för att minska risken för HIV-spridning rekommenderas andra preventivmedel (t.ex. kondom). I de fall postmenopausal hormonbehandling används under behandling med nevirapin, bör dess terapeutiska effekt följas.

Vikt och metabola parametrar:

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för att en behandlingseffekt, medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för behandling av HIV-infektion. Lipidrubningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

I kliniska studier har nevirapin förknippats med ökat HDL-kolesterol och en genomgående förbättring av kvoten totalcholesterol och HDL-kolesterol. Eftersom specifika studier saknas, är dock den kliniska betydelsen av detta okänd. Dock har nevirapin inte visats orsaka glukosstörningar.

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt i samband med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART), även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, högre kroppsmasseindex). Patienter ska rådas att uppsöka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av kombinationsterapi. Relevanta exempel på inflammationer är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller lokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci-pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. I samband med immunreakivering har autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) också rapporterats. Den rapporterade tidpunkten för debut har dock varierat, och tillståndet kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att samtidig användning av rifampicin och nevirapin inte rekommenderas. Dessutom ska följande kombinationer med Nevirapine Accord undvikas: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med kobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir); fosamprenavir (om inte samtidig behandling med lågdos-ritonavir) (se avsnitt 4.5).

Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt, och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.

Laktos: Nevirapine Accord depottabletterna innehåller 375 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Några patienter har rapporterat förekomst av rester i avföringen som kan likna intakta tabletter. Baserat på än så länge tillgängliga data har detta inte visat sig påverka behandlingssvaret.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande data gäller nevirapintabletter med omedelbar frisättning, men de förväntas gälla alla beredningsformer.

Nevirapin är en inducerare av CYP3A och potentiellt av CYP2B6. Maximal induktion sker inom 2–4 veckor efter att behandlingen med uppehållsdos påbörjats.

Hos substanser som metaboliseras på detta sätt kan plasmakoncentrationen minska vid samtidig användning med nevirapin. Noggrann monitorering av den terapeutiska effekten rekommenderas, när läkemedel som metaboliseras av P450 används tillsammans med nevirapin.

Absorptionen av nevirapin påverkas inte av föda, antacida eller läkemedel som innehåller alkaliska buffertsystem.

Interaktionsdata presenteras som geometriskt medelvärde med 90 % konfidensintervall (90 % KI), när dessa data finns tillgängliga. ND = ej fastställd, ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen ändring

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
ANTIRETROVIRALA MEDEL		
Nukleosidanaloger (NRTI)		
Didanosin Didanosin 100–150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanosin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450-enzymen.	Nevirapine Accord och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer hämmar inte abakavir cytokrom P450-isoformer.	Nevirapine Accord och abakavir kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lamivudin 150 mg två gånger dagligen	Ingen skillnad i apparent clearance eller distributionsvolym för lamivudin. Resultaten tyder på att nevirapin inte har någon inducerande effekt på clearance av lamivudin.	Lamivudin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89–1,03) Stavudin C_{\min} ND Stavudin C_{\max} \leftrightarrow 0,94 (0,86–1,03) Nevirapin: Jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tenofovir 300 mg en gång dagligen	Plasmanivåerna av tenofovir förblir oförändrade vid samtidig administrering med nevirapin. Tenofovir har ingen effekt på nevirapinkoncentrationen i plasma.	Tenofovir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 100–200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60–0,96) Zidovudin C_{\min} ND Zidovudin C_{\max} \downarrow 0,70 (0,49–1,04) Nevirapin: Zidovudin inverkar inte på nevirapins farmakokinetik.	Zidovudin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering. Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt, och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.
Icke-nukleosidanaloger (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Efavirenz AUC \downarrow 0,72 (0,66–0,86) Efavirenz C_{\max} \downarrow 0,68 (0,65–0,81) Efavirenz C_{\max} \downarrow 0,88 (0,77–1,01)	Samtidig användning av efavirenz och Nevirapine Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4) på grund av additiv toxicitet och att det inte är någon fördel beträffande effekt, jämfört med användningen av endera NNRTI enbart (för resultat från 2NN-studien, se avsnitt 5.1, Nevirapine Accord-formuleringar med omedelbar frisättning).
Etravirin	Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin	Samtidig behandling med Nevirapine Accord och NNRTI rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
	och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.	
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Nevirapine Accord och NNRTI rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Proteashämmare (PI)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen 400/100 mg en gång dagligen	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (jämfört med 300/100 mg utan nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Nevirapin C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapin C _{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)	Samtidig användning av atazanavir/ritonavir och Nevirapine Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79–1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14–1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) Nevirapin C _{min} ↑ 1,47 (1,20–1,82) Nevirapin C _{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)	Darunavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Nevirapin C _{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Nevirapin C _{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)	Samtidig användning av fosamprenavir och Nevirapine Accord rekommenderas inte annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Fosamprenavir/ritonavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapslar)	<u>Vuxna patienter</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98)	Ökning av dosen lopinavir/ritonavir till

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
400/100 mg två gånger dagligen	Lopinavir C_{\min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinavir C_{\max} ↓ 0,81 (0,62–0,95)	533/133 mg (4 kapslar) eller 500/125 mg (5 tabletter med 100/25 mg per styck) två gånger dagligen med mat rekommenderas vid användning samtidigt med Nevirapine Accord. Justering av dosen Nevirapine Accord behövs inte vid samtidig administrering med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg /m ² två gånger dagligen	<u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09) Lopinavir C_{\min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Lopinavir C_{\max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)	Ökning av dosen lopinavir/ritonavir till barn till 300/75 mg/m ² två gånger dagligen med mat bör övervägas tillsammans med Nevirapine Accord, särskilt hos patienter med misstänkt nedsatt känslighet för lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07) Ritonavir C_{\min} ↔ 0,93 (0,76–1,14) Ritonavir C_{\max} ↔ 0,93 (0,78–1,07) Nevirapin: Samtidig användning med ritonavir leder inte till kliniskt relevanta förändringar i nevirapinkoncentrationen i plasma.	Ritonavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Sakvinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för sakvinavir (mjuka kapslar) förstärkta med ritonavir tyder inte på kliniskt relevanta interaktioner mellan sakvinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Sakvinavir/ritonavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Särskilda interaktionsstudier har inte utförts. Tillgängliga begränsade data från en fas IIa-studie med HIV-infekterade patienter har visat en kliniskt obetydlig 20 % minskning i tipranavirs C_{\min} -värde.	Tipranavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
FUSIONSHÄMMARE		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6–1,55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94–2,52) jämfört med historiska kontroller. Nevirapin-koncentrationerna mättes inte, ingen interaktion förväntas.	Maravirok och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTEGRASHÄMMARE		
Elvitegravir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A-hämmare, som signifikant hämmar leverenzymerna, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Nevirapine Accord.	Samtidig administrering av Nevirapine Accord och kombinationen elvitegravir och kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	Inga kliniska data finns tillgängliga. På grund av metaboliseringsvägen för raltegravir förväntas ingen interaktion.	Raltegravir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC \downarrow 0,69 (0,62–0,76) Klaritromycin C _{min} \downarrow 0,44 (0,30–0,64) Klaritromycin C _{max} \downarrow 0,77 (0,69–0,86) Metabolit 14-OH klaritromycin AUC \uparrow 1,42 (1,16–1,73) Metabolit 14-OH klaritromycin C _{min} \leftrightarrow 0 (0,68–1,49) Metabolit 14-OH klaritromycin C _{max} \uparrow 1,47 (1,21–1,80) Nevirapin AUC \uparrow 1,26 Nevirapin C _{min} \uparrow 1,28 Nevirapin C _{max} \uparrow 1,24 jämfört med historiska kontroller.	Klaritromycin-exponeringen minskade signifikant och 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> -komplex, kan den sammanlagda aktiviteten mot patogenen ändras. Alternativ till klaritromycin, som azitromycin, bör övervägas. Noggrann övervakning för att upptäcka avvikande leverfunktion rekommenderas.
Rifabutin 150 eller 300 mg en gång dagligen	Rifabutin AUC \uparrow 1,17 (0,98–1,40) Rifabutin C _{min} \leftrightarrow 1,07 (0,84–1,37) Rifabutin C _{max} \uparrow 1,28 (1,09–1,51) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC \uparrow 1,24 (0,84–1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{min} \uparrow 1,22 (0,86–1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{max} \uparrow 1,29 (0,98–1,68)	Ingen signifikant effekt på medelvärdet för farmakokinetiska parametrar för rifabutin eller Nevirapine Accord har observerats. Rifabutin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interindividuell variabiliteten kan dock vissa patienter få en stor ökning i

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
	En kliniskt icke-relevant ökning i apparent clearance för nevirapin (med 9 %) jämfört med historiska data har rapporterats.	rifabutinexponering och kan därmed ha högre risk för rifabutintoxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Nevirapine Accord -rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare, som behöver behandlar patienter med samtidig tuberkulosinfektion, som är på en behandlingsregim som innehåller Nevirapine Accord, kan överväga att kombinera med rifabutin istället.
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Nevirapin: exponering: ↑100 % jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för nevirapin ska försiktighet iakttagas vid samtidig användning av läkemedlen, och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: inga signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar för nevirapin.	Dosökning för itraconazol skall övervägas, när de två läkemedlen används samtidigt.
Ketokonazol 400 mg en gång dagligen	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av ketokonazol och Nevirapine Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIVIRALA MEDEL MOT KRONISK HEPATIT B OCH C		
Adefovir	Resultat från <i>in vitro</i> -studier visade en svag antagonistisk effekt av adefovir på nevirapin (se avsnitt 5.1). Detta har inte bekräftats i kliniska studier, och minskad effekt förväntas inte. Adefovir påverkade inte någon av de vanliga CYP-isoformerna kända för att vara involverade i	Adefovir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
	human läkemedelsmetabolism och utsöndras via njurarna. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedelsinteraktion förväntas.	
Entekavir	Entecavir är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP450)-enzymer. På grund av metaboliseringsvägen för entecavir förväntas ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedelsinteraktion.	Entekavir och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Interferoner (pegylerade interferon alfa 2a och alfa 2b)	Interferoner har ingen känd effekt på CYP3A4 eller 2B6. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedelsinteraktion förväntas.	Interferoner och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Ribavirin	Resultat från <i>in vitro</i> -studier visade en svag antagonistisk effekt av ribavirin på nevirapin (se avsnitt 5.1). Detta har inte bekräftats i kliniska studier, och minskad effekt förväntas inte. Ribavirin hämmar inte cytokrom P450-enzymer, och det finns inga bevis från toxicitetsstudier att ribavirin inducerar leverenzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedelsinteraktion förväntas.	Ribavirin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Telbivudin	Telbivudin är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP450) enzystemet. På grund av metaboliseringsvägen för telbivudin förväntas ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedelsinteraktion.	Telbivudin och Nevirapine Accord kan administreras samtidigt utan dosjustering.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på de farmakokinetiska parametrarna för cimetidin har observerats. Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,07	Cimetidin och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Interaktionen mellan nevirapin och warfarin, ett antikoagulantia, är komplex, med potential för både ökad och minskad koagulationstid, när substanserna används samtidigt.	Noggrann övervakning av antikoagulationsnivåer krävs.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Depot-medroxi-progesteron-acetat (DMPA) 150 mg var 3:e månad	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	Samtidig användning av nevirapin påverkade inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Nevirapine Accord kan användas samtidigt utan dosjustering.
Etinylestradiol (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)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Nevirapine Accord (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med nevirapin inte fastställts med avseende på säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Metadon, individuell dosering	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Nevirapine Accord bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört	Serumkoncentrationen av nevirapin kan reduceras av samtidig behandling med naturprodukter som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturläkemedel som innehåller johannesört får inte kombineras med Nevirapine Accord (se avsnitt 4.3). Om en patient redan använder johannesört, bör halten nevirapin och, om möjligt, virusnivån kontrolleras och johannesört sättas ut. Halten nevirapin kan öka, när johannesört sätts ut. Dosen Nevirapine Accord kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

Nevirapinmetaboliter: Studier av humana levermikrosomer visar att bildningen av hydroxylerade metaboliter av nevirapin inte påverkas av dapson, rifabutin, rifampicin och trimetoprim/sulfametoxazol. Ketokonazol och erytromycin leder till en signifikant minskning av hydroxylerade nevirapinmetaboliter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data tillgängliga. Ingen signifikant teratogenicitet har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm³ med detekterbart HIV-1 RNA i plasma (50 eller fler kopior/ml), ska detta tas med i övervägandet vid beslut om terapi (se avsnitt 4.4). Det finns inte tillräckligt med evidens för att bekräfta att ökad risk för toxicitet inte föreligger för gravida kvinnor vid icke-detekterbar virusmängd (mindre än 50 HIV-1 kopior/ml i plasma) och mer än 250 CD4-celler/mm³, vilket har observerats för tidigare förbehandlade kvinnor som satts in på nevirapin. Alla randomiserade studier som har studerat detta exkluderade specifikt gravida kvinnor, och gravida kvinnor var underrepresenterade i både kohortstudier och metaanalyser.

Amning

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet har observerats i råttor i reproduktionstoxikologiska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga specifika studier beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör dock informeras om att biverkningar såsom utmattning kan förekomma under behandling med nevirapin. Därför ska försiktighet iakttas vid bilkörning och användning av maskiner. Om patienterna upplever utmattning, ska de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterats med nevirapin-depottabletter hos behandlingsnaiva patienter (inklusive insättningsperioden med omedelbar frisättning) i den kliniska studien 1100.1486 (VERxVE) var hudutslag, illamående, avvikande leverfunktionsvärden, huvudvärk, utmattning, hepatit, buksmärtor, diarré och feber. Det förekom inga sådana biverkningar med nevirapin-depottabletter som inte tidigare observerats med nevirapintabletter med omedelbar frisättning eller med oral suspension.

Erfarenheten efter marknadsintroduktionen av nevirapin visar att de allvarligaste biverkningarna är Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, allvarlig hepatit/leversvikt och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom karakteriserad av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, såsom feber, led- och muskelsmärtor, lymfadenopati, visceralt engagemang såsom hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan. De första 18 veckornas behandling är en kritisk period som kräver noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, som kan vara kausalt relaterade till administrering av nevirapin-depottabletter, har rapporterats. Frekvenserna nedan baseras på rådata för incidensen av biverkningar observerade i gruppen med nevirapin med omedelbar frisättning (insättningsperioden, tabell 1) och i nevirapin-depottablettgruppen (randomiserad fas/underhållsbehandling, tabell 2) från studie 1100.1486 med 1 068 patienter som fick nevirapin samt en bakgrundsbehandling av tenofovir/emtricitabin.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Insättningsperiod med nevirapin med omedelbar frisättning

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga granulocytopeni
Sällsynta anemi

Immunsystemet

Mindre vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria),
läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk
reaktion

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga buksmärtor, illamående, diarré
Mindre vanliga kräkningar

Lever och gallvägar

Mindre vanliga gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)
Sällsynta hepatit (även svår och livshotande levertoxicitet) (0,09 %)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga hudutslag (6,7 %)
Mindre vanliga Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig)
(0,2 %), angioödem, urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga ledsmärta, muskelsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga utmattning, feber

Undersökningar

Mindre vanliga avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda
transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymmer,
hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

Tabell 2: Underhållsbehandling med nevirapin-depottabletter

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga anemi, granulocytopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré

Lever och gallvägar

Vanliga hepatit (även svår och livshotande levertoxicitet) (1,6 %)

Mindre vanliga gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga hudutslag (5,7 %)

Mindre vanliga Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,6 %), angioödem, urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga ledsmärta, muskelsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga utmattning

Mindre vanliga feber

Undersökningar

Vanliga avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande biverkningar har identifierats i andra nevirapinstudier eller genom uppföljning efter marknadsintroduktion, men har inte observerats i den randomiserade, kontrollerade kliniska studien 1100.1486.

Då granulocytopeni, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatit (som kan vara fatal), urtikaria, minskat blodfosfor och ökat blodtryck under insättningsfasen av nevirapin i beredningsformer med omedelbar frisättning inte har setts i studie 1100.1486, har frekvensen uppskattats genom statistisk beräkning baserat på det totala antalet patienter exponerade för nevirapin med omedelbar frisättning under insättningsperioden av den randomiserade, kontrollerade kliniska studien 1100.1468 (n = 1 068).

Även eftersom anemi, granulocytopeni, anafylaktisk reaktion, gulsot, Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (som kan vara fatal), angioödem, minskad blodfosfor och ökat blodtryck inte setts under underhållsbehandling med nevirapin-depottabletter i studie 1100.1486, uppskattades frekvensklassen genom statistisk beräkning baserat på det totala antalet patienter (n = 505) exponerade för nevirapin-depottabletter under underhållsbehandlingsfasen i den randomiserade, kontrollerade kliniska studien 1100.1486.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har också rapporterats, när nevirapin har använts i kombination med andra antiretrovirala medel: pankreatit, perifer neuropati och trombocytopeni. Dessa biverkningar är

vanligtvis förknippade med andra antiretrovirala medel och kan förväntas förekomma, när nevirapin används i kombination med andra medel. Det är dock osannolikt att dessa biverkningar beror på nevirapinbehandlingen. Hepato-renalt syndrom har rapporterats i sällsynta fall.

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Den rapporterade tiden till debut är dock mer varierad, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Den vanligaste biverkan av nevirapin är hudutslag. Hudutslagen är vanligen milda till måttliga. Makulopapulära erytematösa hudruptioner, med eller utan pruritus, är lokaliserade till bålen, ansiktet och extremiteterna. Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem och urtikaria) har rapporterats. Hudutslag förekommer enbart eller i samband med läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, karaktäriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan som feber, artralgi, myalgi och lymfadenopati, visceralt engagemang såsom hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan.

Svåra och livshotande hudreaktioner har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, t ex Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Fåtal fall av Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom har rapporterats. Huvuddelen av de svåra hudreaktionerna inträffade under de första 6 veckornas behandling. Några patienter krävde inläggning på sjukhus och en av dem måste opereras (se avsnitt 4.4).

I studie 1100.1486 (VERxVE) fick patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala läkemedel en insättningsbehandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar (n = 1 068). Därefter randomiserades de till behandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick dessutom tenofovir + emtricitabin. Säkerhetsdata inkluderade alla patientbesök tills den sista patienten fullbordat 144 veckor i studien. Detta inkluderar också säkerhetsdata från patientbesök i den efterföljande öppna post-vecka 144-förlängningen (där de patienter från båda behandlingsgrupperna kunde ingå, som hade fullbordat den 144 veckors blindade perioden). Svåra eller livshotande hudutslag som ansågs relaterade till behandling med nevirapin förekom hos 1,1 % av patienterna under insättningsfasen med nevirapin med omedelbar frisättning. Svåra hudutslag förekom under den randomiserade behandlingen hos 1,4 % av dem som fick nevirapin med omedelbar frisättning och 0,2 % av dem som använt nevirapin-depottabletter. Inga livshotande (grad 4) hudutslag som ansågs relaterade till nevirapin rapporterades under den randomiserade perioden av den här studien. Sex fall av Stevens–Johnsons syndrom rapporterades i studien av vilka alla utom ett inträffade under de första 30 dagarnas behandling med nevirapin.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) randomiserades patienter som behandlats med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen under minst 18 veckor till behandling med antingen nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen (n = 295) eller fortsatt behandling med nevirapin med omedelbar frisättning (n = 148). I denna studie observerades inga hudutslag av grad 3 eller 4 i någon av behandlingsgrupperna.

Lever och gallvägar

De avvikelser som oftast sågs i laboratorietester var förhöjda leverfunktionsprover, inklusive ASAT, ALAT, S-GT, totalbilirubin och alkaliska fosfataser. Asymtomatiska förhöjningar av S-GT-nivåer var de oftast förekommande. Fall av gulsot har rapporterats. Fall av hepatit (svår och livshotande levertoxicitet, även fatal fulminant hepatit) har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin. Den bästa prediktorn för en allvarlig leverpåverkan var förhöjda leverfunktionsprover före behandling. De första 18 veckornas behandling är en kritisk period som kräver noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

I studie 1100.1486 (VERxVE) fick patienter som inte tidigare behandlats under insättningsperioden nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar, varefter de randomiserades till behandling antingen med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick dessutom tenofovir + emtricitabin. Patienterna som inkluderades hade CD4-värden < 250 celler/mm³ hos kvinnor och < 400 celler/mm³ hos män. Data beträffande potentiella symtom på hepatiska händelser samlades prospektivt under studien. Säkerhetsdata inkluderade alla patientbesök tills den sista patienten fullbordat studien på 144 veckor. Incidensen av symtomatiska leverhändelser under insättningsfasen med nevirapin med omedelbar frisättning var 0,5 %. Efter insättningsperioden var incidensen symtomatiska leverhändelser 2,8 % i gruppen med nevirapin med omedelbar frisättning och 1,6 % i gruppen nevirapin-depottabletter. Totalt var incidensen leverbiverkningar jämförbar mellan män och kvinnor som inkluderades i VERxVE.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) observerades inga leverbiverkningar av grad 3 eller 4 i någon av behandlingsgrupperna.

Pediatrisk population

Baserat på kliniska studier med nevirapintabletter med omedelbar frisättning och oral suspension, med 361 pediatrika patienter, varav huvuddelen fick kombinationsbehandling med zidovudin och/eller didanosin, var de vanligen rapporterade biverkningarna, som var relaterade till nevirapin, likartade de för vuxna. Granulocytopeni var vanligare hos barn. I en öppen klinisk studie (ACTG 180) bedömdes granulocytopeni vara läkemedelsrelaterat hos 5/37 (13,5 %) av patienterna. I ACTG 245, en dubbelblind, placebokontrollerad studie, var frekvensen allvarlig läkemedelsrelaterad granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Enstaka fall av Stevens–Johnsons syndrom eller Stevens–Johnsons/toxisk epidermal nekrolys-syndrom har rapporterats i denna patientgrupp.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot vid överdos av nevirapin. Fall av överdosering av nevirapin med omedelbar frisättning har rapporterats i doser från 800 till 6 000 mg per dag i upp till 15 dagar. Patienter har drabbats av ödem, erythema nodosum, utmattning, feber, huvudvärk, sömnlöshet, illamående, lunginfiltrat, hudutslag, yrsel, kräkningar, förhöjda transaminaser och viktnedgång. Alla dessa effekter avtog, när behandling med nevirapin avbröts.

Pediatrisk population

Ett fall av massiv överdos av misstag till nyfödd har rapporterats. Den intagna dosen var 40 gånger den rekommenderade dosen 2 mg/kg/dag. Mild isolerad neutropeni och hyperlaktatemi observerades hos patienten. Dessa symtom försvann spontant inom en vecka utan några kliniska komplikationer. Ett år efter händelsen var barnets utveckling fortsatt normal.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, icke-nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas, ATC-kod: J05AG01.

Verkningsmekanism

Nevirapin är en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare av HIV-1. Nevirapin är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas, men har inte någon biologiskt signifikant hämmande effekt på HIV-2 omvänt transkriptas eller på eukaryota DNA-polymeraser α , β , γ eller δ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett EC₅₀-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1-isolat från clade A, B, C, D, F, G och H och cirkulerande rekombinanta former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG och CRF12_BF som replikerade i humana embryonala njur 293 celler. I ett urval av 2 923 kliniska isolat, huvudsakligen av subtyp B HIV-1, var medelvärdet för EC₅₀ 90 nM. Liknande EC₅₀-värden uppnåddes, när den antivirala aktiviteten av nevirapin mättes i mononukleära celler i perifert blod, makrofager som härstammar från monotyper eller lymfoblastoida cellinjer. Nevirapin har ingen antiviral aktivitet i cellkultur gentemot grupp O HIV-1-isolat eller HIV-2-isolat.

Nevirapin i kombination med efavirenz uppvisade en starkt antagonistisk anti-HIV-1-aktivitet *in vitro* (se avsnitt 4.5) och hade additiv effekt till antagonismen av proteashämmaren ritonavir eller fusionshämmaren enfuvirtid. Nevirapin uppvisade additiv till synergistisk anti-HIV-1-aktivitet i kombination med proteashämmarna amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir och tipranavir samt nukleosidanalogerna abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir och zidovudin. Anti-HIV-1-aktiviteten av nevirapin motverkades av anti-HBV-läkemedlet adefovir och anti-HCV-läkemedlet ribavirin *in vitro*.

Resistens

Isolerade HIV-1-celler med minskad mottaglighet (100-250 gånger) för nevirapin utvecklas i cellkultur. Genotypiska analyser visade mutationer i HIV-1 RT-genen Y181C och/eller V106A, beroende på vilken virusstam och cellinje som användes. Tiden till framträdande av nevirapinresistens i cellkulturen ändrades inte, när urvalet inkluderade nevirapin i kombination med flera andra icke-nukleosidanaloger.

Vid genotypisk analys av isolat från antiretroviralt naiva patienter med virologisk svikt (n = 71) som fick nevirapin en gång dagligen (n = 25) eller två gånger dagligen (n = 46) i kombination med lamivudin och stavudin under 48 veckor, uppvisade isolaten från 8/25 resp. 23/46 patienter en eller flera av följande NNRTI-resistensassocierade substitutioner: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L och M230L.

Genotypisk analys genomfördes på isolat från 86 patienter. Patienterna i fråga hade inte tidigare fått antiretrovirala läkemedel och avbröt VERxVE-studien (1100.1486) antingen efter virologisk svikt (rebound, partiellt svar) eller på grund av biverkningar eller hade en övergående ökning av virusmängden under studien. Dessa patienter fick antingen nevirapin med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin-depottabletter en gång dagligen i kombination med tenofovir och

emtricitabin. Analysen av dessa prov visade att isolat från 50 patienter innehöll resistensmutationer som förväntat med en nevirapinbaserad regim. Av dessa 50 patienter utvecklade 28 resistens mot efavirenz och 39 utvecklade resistens mot etravirin (den vanligaste utvecklade resistensmutationen var Y181C). Det var ingen skillnad i resistensen mellan beredningsformerna (omedelbar frisättning två gånger dagligen eller depottabletter en gång dagligen).

De mutationer som observerades vid svikt var de som förväntas med en nevirapinbaserad regim. Två nya substitutioner i kodon som tidigare associerats med nevirapinresistens observerades: en patient med Y181I-mutation i gruppen som fick nevirapindepottabletter och en patient med Y188N-mutation i gruppen som fick nevirapin med omedelbar frisättning.

Korsresistens

Snabb utveckling av HIV-stammar som är korsresistenta mot NNRTI har observerats *in vitro*.

Korsresistens mot efavirenz kan väntas efter virologisk svikt med nevirapin.

Beroende på resultaten av resistenstestningen kan en etravirinnehållande behandling användas därefter.

Korsresistens mellan nevirapin och antingen HIV-proteashämmare, HIV-integrashämmare eller HIV-inträdeshämmare är osannolik, eftersom målenzymen är olika. På samma sätt är potentialen för korsresistens mellan nevirapin och NRTI låg, då molekylerna har olika bindningsställen på det omvända transkriptaset.

Kliniska resultat

Behandling med nevirapin har utvärderats både hos behandlingsnaiva patienter och hos patienter med tidigare behandlingserfarenhet.

Kliniska studier med depottabletter

Den kliniska effekten av nevirapindepottabletter baseras på 48-veckors-data från en randomiserad, dubbelblind, double-dummy, fas 3-studie (VERxVE-studie, 1100.1486) med behandlingsnaiva patienter och på 24-veckors-data från en randomiserad, öppen studie med byte från nevirapin med omedelbar frisättning två gånger dagligen till nevirapin-depottabletter en gång dagligen (TRANxITION-studie, 1100.1526).

Behandlingsnaiva patienter

VERxVE (studie 100.1486) är en fas 3-studie, i vilken behandlingsnaiva patienter fick nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick dessutom tenofovir + emtricitabin. Randomiseringen stratifierades genom screening av HIV-1 RNA-nivån ($\leq 100\,000$ kopior/ml och $> 100\,000$ kopior/ml). Ett urval av demografiska och baslinjekarakteristika visas i tabell 1.

Tabell 1: Demografiska och baslinje-sjukdomskaraktiska i studie 1100.1486

	Nevirapin omedelbar frisättning n = 508*	Nevirapin depottabletter n = 505
Kön		
- Man	85 %	85 %
- Kvinna	15 %	15 %
Etnicitet		
- Vit	74 %	77 %
- Svart	22 %	19 %
- Asiat	3 %	3 %
- Övriga**	1 %	2 %
Region		

- Nordamerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latinamerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
Baslinje plasma-HIV-1 RNA (log₁₀ kopior/ml)		
- Genomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- > 100 000	34 %	33 %
Baslinje CD4-värde (celler/mm³)		
- Genomsnitt (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1-subtyp		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

* Inkluderar 2 patienter som randomiserades, men aldrig fick blindade läkemedel.

** Inkluderar amerikanska indianer/infödda Alaskabor och öbor från Hawaii/Stilla havsområdet.

Tabell 2 beskriver resultatet vecka 48 i VERxVE-studien (1100.1486). Resultatet inkluderar alla patienter som randomiserades efter insättningsperioden med nevirapin med omedelbar frisättning under 14 dagar och som fick minst en dos av de blindade läkemedlen.

Tabell 2: Resultat vecka 48 i studie 1100.1486*

	Nevirapin omedelbar frisättning n = 506	Nevirapin depottabletter n = 505
Virologiskt svar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologisk svikt	5,9 %	3,2 %
- Ingen reduktion fram till vecka 48	2,6 %	1,0 %
- Rebound	3,4 %	2,2 %
Utsättning av läkemedlet före vecka 48	18,2 %	15,8 %
- Död	0,6 %	0,2 %
- Biverkning	8,3 %	6,3 %
- Övrigt**	9,3 %	9,4 %

* Inkluderar patienter som fick minst en dos av blindad studiemedicinering efter randomisering.

Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.

** Inkluderar patienter förlorade från uppföljning, återtagat medgivande till deltagande i studien, brist på compliance, brist på effekt, graviditet och andra orsaker.

Vecka 48 var den genomsnittliga förändringen från baslinje i antal CD4-celler 184 celler/mm³ resp. 197 celler/mm³ i de grupper som fick nevirapin med omedelbar frisättning resp. nevirapin-depottabletter.

Tabell 3 visar resultatet efter vecka 48 i studie 1100.1486 (efter randomisering) jämfört med virusmängd vid baslinje.

Tabell 3: Resultat efter vecka 48 i studie 1100.1486 enligt baslinje-virmängd*

	Antal patienter som svarade/totalt antal (%)		Skillnad (95 % KI)
	Nevirapin omedelbar frisättning	Nevirapin depottabletter	
Baslinje HIV-1-virusmängd stratum (kopior/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)
Sammanlagt	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1; 10,0)**

* Inkluderar patienter som fick minst en dos av blindad studiemedicinering efter randomisering. Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.
** Baseras på Cochrans statistik med kontinuitetskorrigerig för beräkningen av varians.

Den totala procenten som svarar på behandlingen som observerades i studie 1100.1486 (inklusive insättningsperioden), oberoende av formulering, är $793/1\ 068 = 74,3\ %$. Nämnaren 1 068 inkluderar 55 patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden, och två patienter som randomiserades men aldrig behandlades med den randomiserade dosen. Täljaren 793 är det antal patienter som svarade på behandlingen vecka 48 (384 från gruppen med omedelbar frisättning och 409 från gruppen med depottabletter).

Lipider, förändring från baslinje

Ändringar från baslinje i lipider vid fasta visas i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av laboratoriedata på lipider vid baslinje (screening) och vecka 48 – studie 1100.1486

	Nevirapin omedelbar frisättning			Nevirapin depottabletter		
	Baslinje (medeltal) n = 503	Vecka 48 (medeltal) n = 407	Förändring, %* n = 406	Baslinje (medeltal) n = 505	Vecka 48 (medeltal) n = 419	Förändring, %* 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
Totalkolesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Totalkolesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglycerider (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Procentuell ändring är medianen av förändringar inom-patienten från patienter med data både från baslinje och efter vecka 48. Det är inte en enkel differens mellan medelvärdena vid baslinje och vecka 48.

Patienter som byter från nevirapin med omedelbar frisättning till nevirapin-depottabletter

TRANxITION (studie 1100.1526) är en fas 3-studie för att utvärdera säkerhet och antiviral aktivitet hos patienter som byter från nevirapin med omedelbar frisättning till nevirapindepottabletter. I denna öppna studie inkluderades 443 patienter som redan behandlades med en antiviral regim, som innehöll nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen eller nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen. Ungefär hälften av patienterna använde tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling, de övriga fick abakavirsulfat + lamivudin eller zidovudin + lamivudin. Ungefär hälften av patienterna hade behandlats med nevirapin med omedelbar frisättning under minst 3 år innan de inkluderades i studie 1100.1526.

24 veckor efter randomiseringen i TRANxITION-studien bibehölls HIV-1 RNA < 50 kopior/ml hos 92,6 % av patienterna på nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen och hos 93,6 % av patienterna på nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen.

Pediatrik population

Resultatet av en 48 veckors analys av studien BI 1100.1368, som genomfördes i Sydafrika, bekräftade att nevirapindoseringarna 4/7 mg/kg och 150 mg/m² tolererades väl och var effektiva vid behandling av antiretroviralt behandlingsnaiva pediatrika patienter. En markant procentuell förbättring av CD4-celler observerades i båda dosgrupperna vecka 48. Båda dosregimerna reducerade effektivt mängden virus. I denna studie under 48 veckor observerades inga oväntade säkerhetsfynd i någon av dosgrupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Farmakokinetiken av nevirapin har studerats i en studie (studie 1100.1485) med engångsdosering av nevirapin-depottabletter till 17 friska frivilliga personer. Den relativa biotillgängligheten av nevirapin 400 mg depottabletter jämfört med två 200 mg tabletter med omedelbar frisättning, var ca 75 %. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen var 2 060 ng/ml uppmätt 24,5 timmar (medelvärde) efter administrering av 400 mg nevirapin-depottabletter.

Farmakokinetiken för nevirapin-depottabletter har också studerats i en studie (studie 1100.1489) med upprepad dosering till 24 HIV-1 infekterade patienter som övergick från långvarig behandling med nevirapintabletter med omedelbar frisättning till nevirapin-depottabletter. Då nevirapin 400 mg

depottabletter administrerats en gång dagligen vid fasta under 19 dagar, uppmättes nevirapins $AUC_{0-24,ss}$ till ca 80 % och $C_{min,ss}$ till 90 % av värdet uppmätt med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen. Geometriskt medelvärde för nevirapin $C_{min,ss}$ var 2 770 ng/ml.

När nevirapin-depottabletter gavs tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, var nevirapin $AUC_{0-24,ss}$ ca 94 % och $C_{min,ss}$ ca 98 % av uppmätt värde för nevirapin med omedelbar frisättning. Skillnaden i farmakokinetiken för nevirapin som observerades, när nevirapin-depottabletter ges vid fasta eller efter intag av föda, anses inte kliniskt relevant. Nevirapin-depottabletter kan tas med eller utan mat.

Några patienter har rapporterat förekomst av rester i avföring, som kan likna intakta tabletter. Baserat på än så länge tillgängliga data har detta inte visat sig påverka behandlingssvaret.

Distribution:

Nevirapin är en lipofil substans och förekommer huvudsakligen i icke-joniserad form vid fysiologiskt pH. Efter intravenös tillförsel till friska vuxna var distributionsvolymen (V_d) $1,21 \pm 0,09$ l/kg, vilket tyder på att nevirapin har en omfattande distribution hos människa. Nevirapin passerar med lätthet placenta och återfinns i bröstmjolk. Proteinbindningen av nevirapin är ca 60 % vid en plasmakoncentration av 1–10 mikrog/ml. Koncentrationen av nevirapin i human cerebrospinalvätska ($n = 6$) var 45 % (± 5 %) av koncentrationen i plasma, vilket motsvarar den fraktion som inte binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering:

In vivo-studier hos människa och *in vitro*-studier av humana levermikrosomer har visat att nevirapin genomgår en omfattande biotransformation via cytokrom P450 till flera hydroxylerade metaboliter. *In vitro*-studier av humana levermikrosomer visar att den oxidativa metabolismen av nevirapin främst medieras av cytokrom P450-isoenzymer från CYP3A-familjen, även om andra isoenzymer kan spela en mindre roll. I en massbalans-/utsöndringsstudie i steady-state med åtta friska manliga personer gavs 200 mg nevirapin två gånger dagligen och därefter en enskild 50 mg dos radioaktivt märkt ^{14}C -nevirapin, av vilken återfanns $91,4 \pm 10,5$ %. I urin utsöndras $81,3 \pm 11,1$ % och i avföring $10,1 \pm 1,5$ %. Mer än 80 % av radioaktiviteten i urin härrörde från glukuronidkonjugat av hydroxylerade metaboliter. De främsta vägarna för metabolisering och utsöndring hos människa är således cytokrom P450-metabolism, glukuronidkonjugering och utsöndring av glukuroniderade metaboliter i urinen. Endast en liten fraktion (< 5 %) av radioaktiviteten i urinen bestod av modersubstansen (< 3 % av totaldosen), vilket visar att renal utsöndring av modersubstansen spelar en obetydlig roll för eliminationen.

Nevirapin har visats kunna inducera de metabola cytokrom P450-enzymerna i levern. Farmakokinetiska karaktäristika för autoinduktionen är en ökning på ca 1,5–2 gånger av "apparent oral clearance" av nevirapin vid jämförelse mellan engångsdosering och 2–4 veckors behandling med 200–400 mg dagligen. Autoinduktion leder också till motsvarande minskning av den terminala plasmahalveringstiden av nevirapin från ca 45 timmar efter en engångsdos till ca 25–30 timmar efter upprepad dosering med 200–400 mg per dag.

Speciella patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos med omedelbar frisättning har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt (glomerulär filtreringshastighet ≥ 50 ml/min, men under 80 ml/min), måttligt (glomerulär filtreringshastighet ≥ 30 ml/min men under 50 ml/min), eller kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet < 30 ml/min), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom som kräver dialys, samt 8 patienter med normal njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet > 80 ml/min). Nedsatt njurfunktion (lätt, måttligt och kraftigt) ledde inte till någon signifikant ändring av farmakokinetiken för nevirapin.

Hos patienterna med terminal njursjukdom som kräver dialys fann man AUC för nevirapin reducerat med 43,5 % under en veckas administrering. Dessutom sågs ackumulering av nevirapins hydroximetaboliter i plasma. Resultatet antyder att nevirapindoseringen för vuxna kan ökas med ytterligare en 200 mg tablett med omedelbar frisättning efter varje dialysbehandling, vilket skulle

hjälpa till att kompensera för effekterna på clearance av nevirapin. För patienter med kreatininclearance ≥ 20 mg/min behövs ingen justering av nevirapindosen. För pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys rekommenderas att patienten efter varje dialysbehandling får en extra dos nevirapin oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning. Härvid ska dosen vara 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av nevirapin (som oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning). Detta hjälper till att motverka effekten av dialys på nevirapinclearance. Nevirapin-depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion, varför nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

Nedsatt leverfunktion: I en steady-state-studie jämfördes 46 patienter med:

mild (n = 17; Ishak score 1–2),

måttlig (n = 20; Ishak score 3–4)

eller svår (n = 9; Ishak score 5–6, Child–Pugh A hos 8 patienter, för 1 patient användes inte Child–Pugh score)

leverfibros användes som mått på nedsatt leverfunktion.

Patienterna i studien fick antiretroviral behandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen under minst 6 veckor före provtagning för den farmakokinetiska studien. Mediantiden för behandlingen var 3,4 år. I denna studie ändrades inte dispositionskinetiken av nevirapin eller dess fem oxidativa metaboliter vid upprepad dosering.

Ungefär 15 % av patienterna med leverfibros uppvisade minimikoncentrationer av nevirapin på mer än 9 000 ng/ml (fördubbling av normal C_{\min} -koncentration). Patienter med nedsatt leverfunktion bör monitoreras noga beträffande läkemedelsinducerad toxicitet.

I en farmakokinetisk endosstudie (med nevirapin 200 mg tabletter med omedelbar frisättning) av HIV-negativa patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh A, n = 6; Child–Pugh B, n = 4), observerades en signifikant ökning av AUC för nevirapin hos en patient med Child–Pugh B och ascites. Detta tyder på att patienter med försämrad leverfunktion och ascites kan löpa risk att ackumulera nevirapin i systemcirkulationen. Eftersom nevirapin inducerar sin egen metabolism vid upprepad dosering, visar denna endosstudie inte nödvändigtvis inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken vid upprepad dosering (se avsnitt 4.4). Nevirapine Accord-depottabletter har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion och de bör använda nevirapin med omedelbar frisättning.

Kön

I den multinationella 2NN-studien genomfördes en populationsfarmakokinetisk substudie med 1 077 patienter varav 391 kvinnor. De kvinnliga patienterna uppvisade 13,8 % lägre clearance av nevirapin än de manliga patienterna. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant. Eftersom varken kroppsvikt eller kroppsmasseindex (BMI) påverkar clearance av nevirapin, kan könsskillnaden inte förklaras med kroppstorlek.

Effekten av kön på farmakokinetiken av nevirapin-depottabletter har undersökts i studie 1100.1486. Kvinnliga patienter tenderar att ha högre (ca 20–30 %) dalkoncentrationer både i grupperna som behandlats med nevirapin-depottabletter och nevirapin med omedelbar frisättning.

Äldre

Farmakokinetiken av nevirapin hos HIV-1-infekterade vuxna förefaller inte att ändras med åldern (18–68 år). Nevirapin har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 år. Svarta patienter (n = 80 patienter/grupp) i studie 1100.1486 uppvisade ca 30 % högre dalkoncentrationer än vita patienter (250–325 patienter/grupp) både i gruppen som fick nevirapin med omedelbar frisättning och den som fick nevirapin-depottabletter under 48 veckors behandling med 400 mg dagligen.

Pediatrik population

Information beträffande farmakokinetiken för nevirapin har huvudsakligen hämtats från två källor: en studie på barn i Sydafrika under 48 veckor (BI 1100.1368) som inkluderade 123 HIV-1-positiva patienter, utan tidigare antiretroviral behandling, i åldrarna från 3 månader till 16 år, samt en

sammanvägd analys av fem studier av PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) som inkluderade 495 patienter i åldrarna från 14 dagar till 19 år.

Farmakokinetiska data från 33 patienter (åldersintervall 0,77–13,7 år) i den grupp som genomgick intensiv provtagning visade, att clearance för nevirapin ökade med ökande ålder på ett sätt som överensstämde med ökande kroppsytta. Dosering av nevirapin 150 mg/m² två gånger per dag (efter två veckors tillväxning med 150 mg/m² en gång per dag) ledde till geometriska medelvärden eller genomsnittlig minimikoncentration av nevirapin mellan 4 och 6 mikrog/ml (målvärde enligt data från vuxna). Dessutom var de observerade minimikoncentrationerna av nevirapin jämförbara vid analys enligt två metoder.

Den sammanvägda analysen av PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group), studie 245, 356, 366, 377 och 403 möjliggjorde utvärdering av barn under 3 månaders ålder (n = 17) som inkluderats i dessa PACTG-studier. Koncentrationen av nevirapin i plasma befanns vara inom det variationsområde som observerats hos vuxna och övriga undersökta barn, men de varierade mera mellan patienterna, särskilt under den andra levnadsmånaden.

Farmakokinetiken för nevirapin-depottabletter undersöktes i studie 1100.1518. 85 patienter (i åldern 3–< 18 år) fick nevirapin med omedelbar frisättning med dosen justerad enligt vikt eller kroppsytta under minst 18 veckor. Därefter övergick patienterna till nevirapin-depottabletter (2 x 100 mg, 3 x 100 mg eller 1 x 400 mg en gång per dag) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel under 10 dagar. Den geometriska medelkvoten mellan nevirapin-depottabletter och nevirapin med omedelbar frisättning var ca 90 % för C_{min,ss}-kvoten och AUC_{ss}-kvoten, med 90 % konfidensintervall inom 80–125 %. Kvoten för C_{max,ss} var lägre och överensstämde med en beredningsform med modifierad frisättning för användning en gång dagligen. Geometriskt medelvärdet för dalkoncentrationen i plasma vid steady-state efter intag av nevirapin-depottabletter före nästa dos var 3 880 ng/ml i åldersgruppen 3–< 6 år, 3 310 ng/ml i åldersgruppen 6–< 12 år och 5 350 ng/ml i åldersgruppen 12–< 18 år. Allmänt taget var exponeringen hos barn och ungdomar likartad den som observerades hos vuxna som fick nevirapin-depottabletter i studie 1100.1486.

I studier av biologisk tillgänglighet vid endosadministrering till parallella grupper (studie 1100.1517 och 1100.1531) uppvisade nevirapin-depottabletter 50 mg och 100 mg karakteristika för förlängd absorption och lägre maximal koncentration. Fynden var liknande när 400 mg depottabletter jämfördes med 200 mg Vitamune tabletter med omedelbar frisättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, förutom faktorer som observerats i kliniska studier. I karcinogenicitetsstudier framkallade nevirapin levertumörer hos råttor och möss. Dessa fynd är troligen relaterade till att nevirapin är en stark inducerare av leverenzymmer, däremot ej resultatet av genotoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

HDPE-burk – bör användas inom 30 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC)-aluminiumfolieblister. En kartong innehåller 30 x 1 eller 90 x 1 depottabletter.
eller

Högdensitetspolyetylen (HDPE)-burk med säkerhetsförslutning av polypropylen och pappersförsegling, i en kartong.

En burk innehåller 30 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 33567

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.4.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.10.2022