

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Mylan 400 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 400 mg nevirapiinia (anhydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 400 mg depottabletti sisältää 398 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

Suosittelava annos nevirapiinihoidon aloittaville potilaille on yksi lääkeainetta välittömästi vapauttava 200 mg:n nevirapiinitabletti vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa,

koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen yksi 400 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

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

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

Nevirapine Mylan -hoitoon on yhdistettävä vähintään kaksi muuta antiretroviraalista lääkettä. Samanaikaisessa hoidossa on noudatettava valmistajien suosittamaa 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 annossuosistusten mukaan myös lapsi voi ottaa Nevirapine Mylan 400 mg -depottabletteja aikuisten annosohjeiden mukaan, jos hän

- on vähintään 8-vuotias ja painaa vähintään 43,8 kg tai
- on alle 8-vuotias ja painaa vähintään 25 kg tai
- hänen kehonsa pinta-ala on vähintään 1,17 m².

Vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille on saatavana 100 mg:n depottabletteja.

Alle 3-vuotiaat lapset

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

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

Annostuksessa huomioitavaa

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

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

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

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

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Aikuispotilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n lisäannosta lääkettä välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella 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 oraalisuspensiona tai lääkettä välittömästi vapauttavina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % suositeltavasta nevirapiinivuorokausiannoksesta (oraalisuspensiona tai lääkettä välittömästi vapauttavina tabletteina). Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkettä välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

Maksan toimintahäiriö

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita pitää seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden

(mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) sekä vakavan hepatiitin / maksan vajaatoiminnan varalta. Maksa- ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoli ja nevirapiinihoidon aloituksen yhteydessä korkeampi CD4-solujen määrä (> 250/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 syndrooma, 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 yliherkkyysoireita (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset, kuten hepatiitti, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Maksareaktiot

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

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

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

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja koskeneessa yhdistettyjen kliinisten tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä naisten riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, oli kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on mitattavissa oleva määrä plasman HIV-1 RNA:ta ja korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on sukupuolesta riippumatta suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma 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 seurantaa ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että hepatiittiin viittaavien oireiden ilmaantuessa pitää nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

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

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

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

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

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

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

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

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö pitää välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole hepatiitin kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiini uudelleen 14 päivän pituisella aloitusjaksolla kerran vuorokaudessa otettavalla lääkeainetta välittömästi vapauttavalla 200 mg nevirapiinitabletilla, jonka jälkeen annoksena käytetään Nevirapine Mylan -depottablettia 400 mg kerran vuorokaudessa. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seurantaa. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

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

Maksasairaus

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

Muut varoitukset

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

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

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

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

Paino ja metaboliset parametrit: Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuositukseen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

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

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

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

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

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

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

Nevirapine Mylan sisältää laktoosia ja natriumia

Nevirapine Mylan -depottabletit sisältävät 398 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusväylillä (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 LÄÄKKEET		
<i>Nukleosidianalogit (NRTI:t)</i>		
Didanosiiini 100–150 mg kahdesti vuorokaudessa	Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanosiiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Emtrisitabiini	Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä	Nevirapiinia ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Abakaviiri	Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa.	Nevirapiinia ja abakaviiria voidaan käyttää 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 nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Stavudiini: 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} ↔ 0,94 (0,86–1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Stavudiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa sitä yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa.	Tenofoviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää 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 farmakokinetikkaan.	Tsidovudiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista, Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosytopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, ja erityisesti

		pediatrisilla potilailla ja potilailla, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilailla, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin niillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulositytopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.
<i>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</i>		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	Efavirentsi AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86) Efavirentsi C _{min} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Efavirentsi C _{max} ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Efavirentsin ja nevirapiinin 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. nevirapiinin lääkeainetta välittömästi vapauttavat valmistemuodot, kohta 5.1).
Delavirdiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).
Etraviriini	Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta.	Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).
Rilpiviriini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Nevirapiinin ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).
<i>Proteaasin estäjät (PI:t)</i>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>Atatsanaviiri/r 300/100mg:</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) <u>Atatsanaviiri/r 400/100mg:</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) 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)	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	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) Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) Nevirapiini C _{min} ↑ 1,47 (1,20–1,82) Nevirapiini C _{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)	Darunaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.

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

FUUSION ESTÄJÄT		
Enfuvirtidi	Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä.	Enfuvirtidia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
Maraviroki 300 mg kerran vuorokaudessa	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroki C _{min} ND Maraviroki C _{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Maravirokia ja nevirapiinia voidaan käyttää 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 nevirapiinin pitoisuuksia plasmassa.	Nevirapiinin ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (katso kohta 4.4).
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Raltegraviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	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) 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) Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C _{min} ↑ 1,28 Nevirapiini C _{max} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Klaritromysiinialtistus pieneni merkittävästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeeniä kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, pitää harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti.
Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa	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) 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) Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkitsevä.	Ei havaittavissa merkittävää vaikutusta rifabutiinin tai nevirapiinin keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. Rifabutiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on

		noudatettava samanaikaisessa annostelussa.
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa	Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampisiini C _{min} ND Rifampisiini C _{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C _{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C _{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna.	Rifampisiinin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on nevirapiinia sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä.
SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Flukonatsoli C _{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Flukonatsoli C _{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia.	Kohonneen nevirapiinialtistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin.
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C _{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C _{max} ↓ 0,62 Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissä parametreissa.	Itrakonatsolin annoksen suurentamista pitää harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti.
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa	Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40) Ketokonatsoli C _{min} ND Ketokonatsoli C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15–1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin.	Ketokonatsolin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).
VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOON		
Adefoviiri	Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.	Adefoviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.
Bosepreviiri	Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:tä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen	Bosepreviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

	<p>kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu.</p>	
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>	<p>Entekaviiria ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b)	<p>Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.</p>	<p>Interferoneja ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
Ribaviriini	<p>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.</p>	<p>Ribaviriinia ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
Telapreviiri	<p>Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusojien kanssa.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa.</p> <p>Jos telapreviiriä annetaan yhdessä nevirapiinin kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita.</p>
Telbivudiini	<p>Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.</p>	<p>Telbivudiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista.</p>
ANTASIDIT		
Simetidiini	<p>Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin</p>	<p>Simetidiinia ja nevirapiinia voidaan käyttää ilman annosten</p>

	farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{min} ↑ 1,07	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		
Depomedroksoi- progesteroniasetaatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{max} ↑ 1,20	Nevirapiinin yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja nevirapiinia samanaikaisesti.
Etinyliestradioli (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisyneuvirapiinia käytävillä naisilla (katso kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä nevirapiinin kanssa.
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)	
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 nevirapiinihoito, 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 lääkevalmistemetabolialla ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja nevirapiinia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Nevirapiinin annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.

Muu informaatio:

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana 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 (katso kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA -määrä on mitattavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (ks. kohta 4.4). Aiemmin hoitoa saaneilla ja nevirapiinihoidon aloittaneilla naisilla, joilla oli alle mittausrajan oleva viruskuorma (plasman HIV-1:stä vähemmän kuin 50 kopiota/ml) ja CD4-solujen määrä yli 250 solua/mm³, ei ole suurentunut toksisuusriskiä. Vastaavasta ei ole näyttöä raskaana oleville naisille. Kaikki satunnaistetut tutkimukset, jotka käsittelivät erityisesti tätä asiaa, jättivät raskaana olevat naiset pois tutkimuksesta ja raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohorttitutkimuksissa että meta-analyyseissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

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

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa nevirapiini vähensi rottien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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 nevirapiinidepottablettihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia aiemmin hoitamattomilla potilailla (kun huomioon otettiin myös lääkeainetta välittömästi vapauttavalla valmistemuodolla toteutettu hoidon aloitusjakso) olivat ihottuma, pahoinvointi, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, päänsärky, väsymys, hepatiitti, vatsakipu, ripuli ja kuume. Nevirapiinidepottablettihoitoon ei liity sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi jo havaittu lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja ja oraalisuspensiota käytettäessä.

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

Taulukko 1: Hoidon aloitusjakso, lääkevalmistetta välittömästi vapauttavat nevirapiinitabletit

<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen	granulositypenia
Harvinainen	anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	vatsakipu, pahoinvointi, ripuli
Melko harvinainen	oksentelu
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen	keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)
Harvinainen	hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (0,09 %)
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen	ihottuma (6,7 %)
Melko harvinainen	Stevens–Johnson syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	nivelkipu, lihaskipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	väsymys, kuume
<i>Tutkimukset</i>	

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

Taulukko 2: Ylläpitovaihe, nevirapiinide pottabletit	
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen	anemia, granulositypenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma), lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, anafylaktinen reaktio
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen	hepatiitti (myös vaikea ja henkeä uhkaava maksatoksisuus) (1,6 %)
Melko harvinainen	keltaisuus, fulminantti hepatiitti (joka voi johtaa kuolemaan)
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen	ihottuma (5,7 %)
Melko harvinainen	Stevens–Johnson syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka voi johtaa kuolemaan) (0,6 %), angioedeema, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	nivelkipu, lihaskipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	väsymys
Melko harvinainen	kuume
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (alaniiniaminotransferaasi koholla, transaminaasit koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla, gammaglutamyylitransferaasi koholla, maksaentsyymi koholla, hypertransaminasemia), alentunut veren fosforipitoisuus, kohonnut verenpaine

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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

Koska granulositypeniaa, 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 lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella aloitusjakson aikana alkuperäisvalmisteen valmistajan tekemässä tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 aloitusjakson aikana lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n = 1068).

Myös koska anemiaa, granulositypeniaa, anafylaktista reaktiota, ikterusta, Stevens–Johnsonin syndroomaa/toksista epidermaalista nekrolyysiä (joka voi johtaa kuolemaan), angioedeemaa, alentunutta veren fosforipitoisuutta sekä kohonnutta verenpainetta ei havaittu ylläpitovaiheen aikana

nevirapiinidepottableteilla tutkimuksessa 1100.1486, yleisyysluokitus arvioitiin tilastollisella laskennalla, joka perustui satunnaistetun kontrolloidun kliinisen tutkimuksen 1100.1486 ylläpitovaiheen aikana nevirapiinia depottabletteina saaneiden potilaiden kokonaislukumäärään (n = 505).

Metaboliset parametrit

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

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

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja 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 vajaatoimintaoireyhtymää on raportoitu harvoin.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

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

Iho ja ihonalaiset kudokset

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

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

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat (n = 1068), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviraalilääkitystä, saivat aloitusjaksossa lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtrisitabiinia. 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 lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella toteutetun aloitusjakson aikana 1,1 prosentilla potilaista. Vaikeaa ihottumaa esiintyi satunnaistetun hoidon aikana 1,4 prosentilla lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta käyttäneistä ja 0,2 prosentilla depotmuotoista nevirapiinihoitoa käyttäneistä. Hengenvaarallisia (4. asteen) nevirapiinihoitoon liittyviä ihottumatapauksia ei raportoitu tämän tutkimuksen satunnaistetun vaiheen aikana. Tutkimuksessa raportoitiin myös kuusi Stevens–Johnsonin syndroomatapausta, joista kaikki paitsi yksi ilmenivät nevirapiinihoidon ensimmäisten 30 vuorokauden aikana.

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

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton GT-tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja henkeä uhkaava maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

1100.1486-tutkimuksessa (VERxVE) potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, saivat aloitusjakson aikana lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 1) 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta (200 mg x 2) tai depotmuotoista nevirapiinihoitoa (400 mg x 1). Kaikki potilaat saivat lisäksi tenofoviiriä + emtricitabiinia. 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 lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella aloitusjakson aikana oli 0,5 %. Aloitusjakson jälkeen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa ryhmässä 2,8 % ja nevirapiinidepotryhmässä 1,6 %. Yleisesti ottaen oireisten maksatapahtumien ilmaantuvuus oli VERxVE-tutkimuksessa samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla.

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 lääkeainetta välittömästi vapauttavilla 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.
Terveystieteiden 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 lääkeainetta
välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella käytettäessä 800–6000 mg:n vuorokausiannoksia
enintään 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä,
unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua,
transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin
anto keskeytettiin.

Pediatriset potilaat

Yksi vakava vahingossa tapahtunut yliannostustapaus vastasyntyneellä on raportoitu. Nielty annos oli
40 kertaa suositeltua annosta 2 mg/kg/vrk suurempi. Potilaalla havaittiin lievä isoitoitunut neutropenia ja
hyperlaktatemia, jotka hävisivät spontaanisti yhden viikon sisällä ilman mitään 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
käänteiskopioijaentsyymejä 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 soluviljelmässä ryhmän O HIV-1- ja HIV-2-isolaatteja
vastaan.

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

Resistenssi

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

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

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

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

Ristiresistenssi

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

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

Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasinäestäjien, HIV-integraasinäestäjien 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 lääkeainetta välittömästi vapauttavista nevirapiinitableteista kahdesti vuorokaudessa nevirapiinidepottablettihoitoon kerran vuorokaudessa (TRANxITION-tutkimus, 1100.1526).

Potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa

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

Taulukko 1: Demografisia tietoja ja taudin lähtötilannetietoja tutkimuksessa 1100.1486

	Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste	Depotmuotoinen nevirapiini
	n = 508*	n = 505
Sukupuoli		
- Mies	85 %	85 %
- Nainen	15 %	15 %
Syntyperä		
- Valkohoinen	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-alatyyppi		
- B	71 %	75 %
- Muu kuin B	29 %	24 %

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

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

Taulukossa 2 kuvataan VERxVE-tutkimuksen (1100.1486) tuloksia viikolla 48. Tuloksiin kuuluvat kaikkien niiden potilaiden tulokset, jotka satunnaistettiin 14 vrk pituisen lääkeainetta välittömästi

vapauttavalla nevirapiinivalmisteella toteutetun aloitusjakson jälkeen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen lääkevalmistetta sokkoutetusti.

Taulukko 2: Tutkimuksen 1100.1486 tulokset viikolla 48*

	Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste n = 506	Depotmuotoinen nevirapiini 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 lääkeainetta välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistetta saaneessa 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 % Iv)
	Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste	Depotmuotoinen nevirapiini	
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 käytön aloitusjakson aikana, on jätetty pois.

** Perustuu Cochranin testiin, jossa varianssianalyysiin on tehty jatkuvuuskorjaus

Hoitovasteen saavuttaneiden kokonaisuus tutkimuksessa 1100.1486 (myös aloitusjakson aikana) oli valmistemuodosta riippumatta 793/1 068 = 74,3 %. Nimittäjään 1 068 kuuluu 55 potilasta, jotka lopettivat hoidon aloitusjakson aikana, ja kaksi potilasta, jotka satunnaistettiin mutta jotka eivät saaneet yhtään annosta satunnaistetusti. Osoittaja 793 on niiden potilaiden lukumäärä, jotka olivat saavuttaneet

vasteen viikolla 48 (384 kuului lääkeainetta välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneeseen 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

	Nevirapiinia välittömästi vapauttava valmiste			Depotmuotoinen nevirapiini		
	Lähtötilanne (ka.) n = 503	Viikko 48 (ka.) n = 407	Muutos, %* n = 406	Lähtötilanne (ka.) n = 505	Viikko 48 (ka.) 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 lääkeainetta välittömästi vapauttavasta nevirapiinivalmisteesta depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon

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

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

Pediatriset potilaat

Tulokset 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 viikkoon 48 mennessä molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

Myös depotmuotoisen nevirapiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu toistuvilla annoksilla toteutetuissa farmakokinetiikan tutkimuksessa (1100.1489) 24 HIV-1-infektioituneella potilaalla, jotka siirtyivät pitkäaikaishoidosta lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinivalmisteella depotmuotoiseen nevirapiinihoitoon. Kun 400 mg nevirapiinidepottabletteja oli annettu kerran vuorokaudessa tyhjän mahaan 19 vrk:n ajan, nevirapiinin $AUC_{0-24,ss}$ oli noin 80 % ja $C_{min,ss}$ noin 90 % lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinitablettihoidolla (200 mg x2) mitatusta arvosta. Nevirapiinin $C_{min,ss}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 2 770 ng/ml.

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

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

Jakautuminen

Nevirapiini on rasvaliukoinen, ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiassa ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,21 \pm 0,09$ l/kg, mikä viittaa siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1–10 mikrog/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivoselkäydinnesteessä (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 pääasiassa CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Massatase-/erittymistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C - nevirapiinia, josta jäljitettiin $91,4 \pm 10,5$ %. Virtsaan erittyi $81,3 \pm 11,1$ % ja ulosteisiin $10,1 \pm 1,5$ %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

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

Erytisryhmät

Munuaisten toimintahäiriö

Lääkeainetta välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteen kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus yli 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että aikuisten nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n lääkeainetta välittömästi vapauttavalla nevirapiinilisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiiniannosta ei tarvitse säätää. Dialyysihoitoa saaville pediatriisille munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan ylimääräistä nevirapiiniannosta oraalisuspensionä tai lääkeainetta välittömästi vapauttavina tabletteina jokaisen dialyysikerran jälkeen. Tällöin annos on 50 % nevirapiinioraalisuspensionä tai lääkeainetta välittömästi vapauttavien tablettien suositeltavasta vuorokausiannoksesta. Tämä auttaa kumoamaan dialyysin vaikutukset nevirapiinin puhdistumaan. Nevirapiinidepottabletteja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkeainetta välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

Maksan toimintahäiriö

Vakaan tilan tutkimuksessa verrattiin 46 potilasta, joilla oli

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

maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

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

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

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (lääkeainetta välittömästi vapauttavilla 200 mg nevirapiinitableteilla) HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-luokka A, n = 6; Child–Pugh-luokka B, n = 4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child–Pugh-luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla

on heikentävä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.4). Nevirapiinidepottablettihoitoa ei ole arvioitu maksan vajaatoimintapotilailla, ja heidän pitää käyttää lääkettä välittömästi vapauttavia nevirapiinitabletteja.

Sukupuoli

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

Sukupuolen vaikutusta depotmuotoisen nevirapiinivalmisteen farmakokinetiikkaan on arvioitu tutkimuksessa 1100.1486. Naispotilailla matalimmat pitoisuudet ovat yleensä (noin 20–30 %) suurempia sekä depotmuotoista nevirapiinihoitoa saaneessa ryhmässä että lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistettä saaneessa 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 lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistettä saaneessa hoidon ryhmässä että depotmuotoista nevirapiinihoitoa saaneessa ryhmässä 48 hoitoviikon aikana annostuksella 400 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

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

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77–13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/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 lääkettä välittömästi vapauttavaa nevirapiinivalmistettä 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 lääkettä välittömästi vapauttavan nevirapiinivalmisteen 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 depotmuotoisesta nevirapiinista 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 lääkeainetta välittömästi vapauttaviin 200 mg nevirapiinitabletteihin. Kun 200 mg kokonaisannos jaettiin neljään 50 mg:n annokseen kahden 100 mg:n annoksen sijasta, kokonaisimeytyminen oli 7–11 % suurempaa, mutta lääkevalmisteen vapautuminen oli samaa luokkaa. 50 ja 100 mg nevirapiinidepottablettien välillä havaittu farmakokineettinen ero ei ole kliinisesti merkitsevä. 50 mg depottabletteja voidaan siis käyttää hieman isompien 100 mg depottablettien vaihtoehtona.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonhydraatti
Hypromelloosi
Natriumstearyyllifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Avatun HDPE-purkin kesto aika 100 päivää.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35133

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 lokakuu2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Mylan 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 400 mg depottablett innehåller 398 mg laktos som monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

En vit till benvit, oval depottablett, cirka 19 mm lång och 9 mm bred, präglad med M på ena sidan av tablettens och N403 på andra sidan. Depottabletten ska inte delas.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Depottabletter är inte lämpliga till insättningsperioden på 14 dagar för patienter som börjar ta nevirapin. Andra nevirapin-formuleringar, som tabletter med omedelbar frisättning eller oral suspension bör användas (se avsnitt 4.2).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av nevirapin för patienter som påbörjar nevirapinbehandling är en tablett à 200 mg med omedelbar frisättning per dag under de första 14 dagarna (denna insättningsperiod ska användas eftersom det har visat sig att den leder till lägre frekvens hudutslag) och därefter en

depottablett à 400 mg en gång per dag i kombination med minst två andra antiretrovirala läkemedel.

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

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

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar 3 år och äldre

Enligt de pediatrika dosrekommendationerna kan Nevirapine Mylan 400 mg depottabletter också användas av barn och ungdomar, som kan följa doseringsrekommendationen för vuxna, om de:

- är ≥ 8 år och väger 43,8 kg eller mer, eller
- är < 8 år och väger 25 kg eller mer, eller
- har en kroppsytta på $1,17 \text{ m}^2$ eller mer enligt Mostellers formel

För pediatrika patienter som är 3 år eller äldre finns 100 mg depottabletter tillgängliga.

Barn under 3 år

Säkerheten och effekten av nevirapine depottabletter hos barn under 3 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

För patienter under 3 år och för alla andra åldersgrupper finns dosformen 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 Mylan varje dag som förskrivet.

För patienter som får hudutslag under insättningsperioden på 14 dagar med 200 mg/dag, ska behandling med Nevirapine Mylan depottabletter inte sättas in förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Behandling med nevirapin 200 mg/dag med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sättas in på grund av 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 nevirapinbehandlingen avbryts, se avsnitt 4.4.

Äldre

Nevirapin har inte 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 får en extra dos nevirapin oral suspension eller tablett med omedelbar frisättning, som motsvarar 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av nevirapin oral suspension eller tablett med omedelbar frisättning, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapinclearance. Nevirapin depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

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 nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

Administreringssätt

Depottabletterna ska tas med vätska, och ska inte krossas eller tuggas. Nevirapine Mylan 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 svår leversvikt (Child-Pugh C) eller utgångsvärde för ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet får inte behandlas förrän utgångsvärdet för ASAT/ALAT stabiliserats vid < 5 gånger normalvärdet.

Återinsättning till patienter som vid tidigare behandling med nevirapin hade ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet 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*) på grund av risk för minskad plasmakoncentration och försämrad klinisk effekt av nevirapin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Nevirapin 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 (t.ex. fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)) och allvarlig hepatit/leversvikt. Risken är störst för att leverbiverkningar och hudreaktioner inträffar under de första 6 behandlingsveckorna. Det finns dock risk för att leverbiverkningarna kvarstår efter denna tidsperiod och monitoreringen ska fortsätta med täta intervall. Kvinnligt kön och höga CD4-värden ($> 250/\text{mm}^3$ hos vuxna kvinnor och $> 400/\text{mm}^3$ hos vuxna män) vid start med nevirapinbehandling associeras med 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 ordineras till vuxna kvinnor med mer än 250 CD4-celler/ mm^3 eller till vuxna män med mer än 400 CD4-celler/ mm^3 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 söka läkare. Nevirapin får inte återinsättas efter allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3).

Hudreaktioner

Svåra och livshotande hudreaktioner, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, huvudsakligen under de första 6 veckornas behandling. Hudreaktionerna har inkluderat fall av Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och överkänslighetsreaktioner karakteriserade av hudutslag, allmänpåverkan och påverkan på inre organ. Patienterna ska följas noggrant under de första 18 veckornas behandling. Patienterna ska även följas noga om isolerade hudutslag förekommer. Behandlingen med nevirapin måste avbrytas hos patienter som utvecklar svåra hudutslag eller hudutslag med allmänpåverkan (som feber, hudblåsor, munsår, konjunktivit, ansiktsödem, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla) inklusive Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys. Nevirapin måste sättas ut och ska ej återinsättas hos patienter som uppvisar överkänslighetsreaktioner (karakteriserade av hudutslag samt allmänpåverkan, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan) se avsnitt 4.4.

Tillförsel av nevirapin i högre dos än rekommendationen ovan kan leda till mer frekventa och allvarligare hudreaktioner, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Rabdomyolys har observerats hos patienter med 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 icke visats leda till minskad incidens 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, bl.a. bristande följsamhet när det gäller den initiala doseringen under insättningsperioden och lång fördröjning mellan de första symtomen 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.

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

Patienten bör informeras om att de inte ska påbörja behandling med Nevirapin Mylan depottabletter förrän alla hudutslag som uppträdde under insättningsperioden på 14 dagar med nevirapin med omedelbar frisättning har försvunnit. Doseringen en gång dagligen med 200 mg nevirapin med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas på grund av eventuell risk för underexponering och resistens.

Den patient som får svåra hudreaktioner eller hudutslag med allmänpåverkan som feber, hudblåsor, munsår, konjunktivit, ansiktsödem, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla, ska avbryta behandlingen och omedelbart söka läkare. Hos dessa patienter får nevirapin inte återinsättas.

Om patienten har hudutslag som misstänks vara orsakade av nevirapin, ska leverfunktionsprover tagas. Hos patienter med måttlig till allvarlig ökning (ASAT eller ALAT mer än 5 gånger normalvärdet) ska nevirapin sättas ut permanent.

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karaktäriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan

Leverreaktioner

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

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

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

Kvinnligt kön och förhöjt antal CD4-celler vid insättning av nevirapin till ej tidigare behandlade patienter är förknippat med större risk för leverbiverkningar. 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. Patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm³ hade 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 (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm³). Denna ökade risk för toxicitet baserad på CD-4 nivå har inte setts hos patienter med ej detekterbar (dvs. < 50 kopior/ml) virusmängd i plasma.

Patienter ska informeras om att leverreaktioner är en av de allvarliga biverkningarna med nevirapin, vilket kräver noggrann kontroll 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 söka läkare bl.a. för kontroll av leverprover.

Levermonitorering

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

Avvikande leverfunktionsvärden har rapporterats under behandling med nevirapin, vissa 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 gamma-GT utgör inte någon kontraindikation för fortsatt behandling.

Kontroll av leverfunktionen ska ske varannan vecka under de första 2 månadernas behandling, efter 3 månaders behandling och därefter regelbundet. Kontroller bör genomföras om patienten har symtom som tyder på hepatit och/eller överkänslighet.

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

Om ASAT eller ALAT är $\geq 2,5$ gånger normalvärdet före eller under behandlingen bör leverfunktionsvärdena undersökas med tätare intervall i samband med de ordinarie läkarbesöken. Nevirapin får inte ges till patienter med utgångsvärde för ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet förrän utgångsvärdet ASAT/ALAT har stabiliserats vid < 5 gånger normalvärdet (se avsnitt 4.3).

Läkare och patienter ska vara uppmärksamma på tidiga tecken eller symtom på hepatit, som aptitlöshet, illamående, gulsot, bilirubinuri, kittfärgad faeces, hepatomegali eller ömhet över levern. Patienterna ska instrueras att omedelbart söka läkare om dessa symtom uppträder.

Om ASAT eller ALAT stiger till mer än 5 gånger normalvärdet under behandlingen, ska nevirapin omedelbart sättas ut. 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 med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar och därefter Nevirapine Mylan depottablett en gång per dag. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om förändringen i leverfunktion återkommer, ska nevirapin sättas ut permanent.

Om klinisk hepatit förekommer, karaktäriserad av aptitlöshet, illamående, kräkningar, ikterus OCH laboratoriefynd [som måttlig eller grav avvikelse i leverfunktionsvärdena (exkl. gamma-GT)] ska nevirapin sättas ut permanent. Nevirapine Mylan får inte återinsättas hos patienter som krävt permanent utsättning p.g.a. klinisk hepatit orsakad

Leversjukdomar

Säkerhet och effekt av nevirapin depottabletter har inte säkerställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Nevirapine Mylan är kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3). Farmakokinetiska studier tyder på att försiktighet bör iakttas 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 antiviral terapi mot hepatit B eller C, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med befintlig nedsättning av leverfunktionen, inklusive kronisk aktiv hepatit, har ökad frekvens leverfunktionsstörningar under antiretroviral kombinationsbehandling och 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

Postexpositionsprofylax: Svår levertoxicitet, såsom transplantationskrävande leverinsufficiens, har rapporterats hos personer utan HIV-infektion, som fått upprepade doser med nevirapin depottablett som postexpositionsprofylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av nevirapin depottablett 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, även opportunistiska infektioner.

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Hormonella antikonceptionsmedel, fränsett depo-medroxiprogesteronacetat (DMPA), ska inte användas som enda antikonceptionsmetod av kvinnor som behandlas med nevirapin, eftersom nevirapin kan sänka plasmakoncentrationen av dessa läkemedel. Av detta skäl rekommenderas barriärantikonception (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 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 HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

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

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka 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, 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 antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att samtidig behandling med rifampicin och nevirapin bör undvikas. Dessutom ska följande kombinationer med nevirapin undvikas; efavirenz, ketokonazol, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med kobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir), boceprevir; 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-sjukdom, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.

En del patienter som tagit läkemedel med liknande sammansättning har rapporterat att det förekommit rester i avföringen som sett ut som intakta tabletter. Baserat på än så länge tillgängliga data, har inte detta visat sig ha någon påverkan på den kliniska effekten. Om patienter rapporterar sådan händelse bör försäkringen ges om att detta inte påverkar klinisk effekt.

Nevirapine Mylan innehåller laktos och natrium

Nevirapine Mylan depottabletter innehåller 398 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill

“natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande data har tagits fram med nevirapin tabletter med omedelbar frisättning, men de förväntas gälla alla beredningsformer.

Nevirapin är en inducerare av CYP3A och potentiellt av CYP2B6, med maximal induktion inom 2–4 veckor efter att behandlingen med flera doser per dag påbörjats.

Hos substanser som metaboliseras på detta sätt kan plasmakoncentrationen minska vid samtidig tillförsel av nevirapin. Därför rekommenderas noggrann monitorering av den terapeutiska effekten 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 fanns tillgängliga. EF = ej fastställd ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen ändring

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
VIRUSHÄMMANDE MEDEL		
ANTIRETROVIRALA MEDEL		
NRTI		
Didanosin 100–150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosin C _{min} EF Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanosin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Nevirapin och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Nevirapin och abakavir kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lamivudin 150 mg två gånger dagligen	Ingen skillnad i apparent clearance eller distributionsvolym för lamivudin, vilket tyder på att nevirapin inte har någon inducerande effekt på clearance av lamivudin.	Lamivudin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03) Stavudin C _{min} EF Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86–1,03) Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.

Tenofovir 300 mg en gång dagligen	Plasmanivåerna av tenofovir är oförändrade vid samtidig administrering med nevirapin. Plasmanivåerna av nevirapin ändrades inte vid samtidig administrering av tenofovir.	Tenofovir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 100–200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60–0,96) Zidovudin C _{min} EF Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49–1,04) Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.	Zidovudin och nevirapin 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-sjukdom, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar
NNRTI		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Samtidig behandling med efavirenz och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4), på grund av additiv toxicitet och att det inte är någon fördel beträffande effekt, jämfört med endera NNRTI enbart (för resultat från 2NN studie, se avsnitt 5.1 nevirapinformuleringar med omedelbar
Delavirdin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin	Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.	Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
PROTEASHÄMMARE		

<p>Atazanavir/ritonavir</p> <p>300/100 mg en gång dagligen</p> <p>400/100 mg en gång dagligen</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Atazanavir/ 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)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43)</p>	<p>Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Darunavir/ritonavir</p> <p>400/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>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)</p> <p>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)</p>	<p>Darunavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Fosamprenavir</p> <p>1400 mg två gånger dagligen</p>	<p>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)</p> <p>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)</p>	<p>Nevirapin skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir</p> <p>700/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>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)</p> <p>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)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (kapslar)</p> <p>400/100 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>Vuxna patienter:</u></p> <p>Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62–0,95)</p>	<p>En ökning av dosen lopinavir/ritonavir till 533/133 mg (4 kapslar) eller 500/125 mg (5 tabletter med 100/25 mg per styck) två gånger dagligen med föda rekommenderas vid kombination med nevirapin. Dosjustering av nevirapin är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (oral lösning)</p> <p>300/75 mg/m² två gånger dagligen</p>	<p><u>Pediatriska patienter:</u></p> <p>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)</p>	<p>Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m² två gånger dagligen med föda, vid kombination med nevirapin, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.</p>

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 tillförsel av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika studier av läkemedel-läkemedels-interaktion har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C _{min} .	Tipranavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTRÄDESHÄMMARE		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maravirok C _{min} EF Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) jämfört med historiska kontroller Nevirapinkoncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTEGRASHÄMMARE		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och nevirapin.	Samtidig behandling med nevirapin med elvitegravir i kombination med 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 nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIBIOTIKA		

<p>Klaritromycin</p> <p>500 mg två gånger dagligen</p>	<p>Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76)</p> <p>Klaritromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64)</p> <p>Klaritromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73)</p> <p>Metabolit 14-OH-klaritromycin C_{min} ↔ 0 (0,68–1,49)</p> <p>Metabolit 14-OH-klaritromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑ 1,24</p>	<p>Klaritromycin exponeringen minskade signifikant, 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> intracellulärkomplex, kan den sammanlagda aktiviteten mot patogenen ändras. Alternativ till klaritromycin, som azitromycin bör övervägas. Noggrann övervakning för att upptäcka avvikande leverfunktion rekommenderas.</p>
<p>Rifabutin</p> <p>150 eller 300 mg en gång dagligen</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98–1,40)</p> <p>Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37)</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68)</p> <p>En klinisk icke-relevant ökning i apparent clearance för nevirapin (med 9 %) jämfört med historiska data har rapporterats.</p>	<p>Ingen signifikant effekt på medelvärdet för PK-parametrar för rifabutin och nevirapin har setts. Rifabutin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interindividuella variabiliteten kan dock vissa patienter få en stor ökning i rifabutin exponering och kan därmed ha högre risk för rifabutintoxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.</p>
<p>Rifampicin</p> <p>600 mg en gång dagligen</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28)</p> <p>Rifampicin C_{min} EF</p> <p>Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapin C_{min} ↓ 0,32</p> <p>Nevirapin C_{max} ↓ 0,50</p> <p>jämfört med historiska kontroller.</p>	<p>Samtidig användning av rifampicin och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med nevirapin bör överväga att kombinera med rifabutin istället</p>
<p>ANTIMYKOTIKA</p>		
<p>Flukonazol</p> <p>200 mg en gång dagligen</p>	<p>Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01)</p> <p>Flukonazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01)</p> <p>Flukonazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99)</p> <p>Nevirapin exponering: ↑ 100 % jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades</p>	<p>På grund av risken för ökad exponering för nevirapin, ska försiktighet iakttagas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.</p>
<p>Itrakonazol</p> <p>200 mg en gång dagligen</p>	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39</p> <p>Itrakonazol C_{min} ↓ 0,13</p> <p>Itrakonazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: det var ingen signifikant skillnad i farmakokinetiska parametrar för nevirapin.</p>	<p>Dosökning för itraconazol skall övervägas när de två läkemedlen används samtidigt.</p>

Ketokonazol 400 mg en gång dagligen	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40) Ketokonazol C _{min} EF Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15–1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och nevirapin 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 human läkemedelsmetabolism och utsöndras via njurarna. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Adefovir och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Boceprevir	Boceprevir metaboliseras delvis av CYP3A4/5. Samtidig administrering av boceprevir med läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3/5 kan öka eller minska exponeringen. Plasma dalkoncentrationerna för boceprevir sänktes när det administrerades tillsammans med en NNRTI med liknande metabolismväg som nevirapin. Det kliniska utfallet av den observerade sänkningen av boceprevir dalkoncentrationerna har inte direkt bedömts.	Samtidig administrering av boceprevir och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Entecavir	Entecavir är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P 450 (CYP450) enzymer. På grund av metaboliseringsvägen för entecavir, förväntas ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion.	Entecavir och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Interferoner (pegylerade interferon alfa 2a och alfa 2b)	Interferoner har ingen känd effekt på CYP3A4 eller 2B6. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Interferoner och nevirapin kan administreras 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 toxicitets studier att ribavirin inducerar leverenzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.

Telaprevir	Telaprevir metaboliseras i levern via CYP3A och är ett substrat för P- glykoprotein. Andra enzymer kan vara involverade i metabolismen. Samtidig administrering av telaprevir och läkemedel som inducerar CYP3A och/eller P-gp kan sänka plasmakoncentrationerna av telaprevir. Inga läkemedel-läkemedels-interaktions studier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta nivåer av båda. Resultaten av DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450-inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om samtidig administrering med nevirapin, bör dosjustering av telaprevir övervägas.
Telbivudin	Telbivudin är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P 450 (CYP450) enzystemet. På grund av metaboliseringsvägen för telbivudin, förväntas ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion.	Telbivudin och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
SYRAHÄMMANDE MEDEL		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Interaktionen mellan nevirapin och warfarin är komplex, med potential för både ökad och minskad koagulationstid, när de används samtidigt.	Noggrann övervakning av antikoagulationsnivåer krävs.
ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Depot-medroxiprogesteronacetat (DMPA) 150 mg var 3:e månad	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{min} ↑ 1,20	Samtidig tillförsel av nevirapin påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) EE C_{min} EF EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder nevirapin (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med nevirapin inte fastställts avseende säkerhet och effekt
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) NET C_{min} EF NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		

Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Metadon C _{min} EF Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med nevirapin bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad
VÄXTBASERADE PRODUKTER		
Johannesört	Serumkoncentrationen av nevirapin kan reduceras av samtidig behandling med naturprodukter som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar metaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturprodukter som innehåller johannesört får inte kombineras med nevirapin (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 och dosen av nevirapin kan därför 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 ej 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. Inga teratogena effekter 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 behandlade kvinnor som sätts 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

Nevirapin passerar med lätthet placenta och återfinns i bröstmjölk.

HIV-infekterade kvinnor bör inte amma sina barn för att undvika risken av en postnatal överföring av HIV. Ammande kvinnor som påbörjar behandling med nevirapin bör ej amma sitt barn så länge behandlingen pågår.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet har observerats i rått 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 rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. Om patienterna upplever utmattning ska de undvika potentiellt riskabla 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, buksmärter, diarré och feber. Det förekom inga nya biverkningar med nevirapin depottabletter som inte tidigare identifierats 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 läkemedelreaktion med eosinofili och systemiska symtom, karaktäriserad av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, visceralt engagemang som 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 med nevirapin med omedelbar frisättning (insättningsperioden, tabell 1) och nevirapin depottabletter (randomiserad fas/underhållsbehandling, tabell 2) från studie 1100.1486 med 1 068 patienter exponerade för nevirapin med en bakgrundsbehandling av tenofovir/emtricitabin.

Biverkningsfrekvensen 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	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga	granulocytopeni
Sällsynt	anaemi

<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	buksmärtor, illamående, diarré
Mindre vanliga	kräkningar
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga	gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)
Sällsynta	hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet) (0,09 %)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	hudutslag (6,7 %)
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %), angioödem, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga	artralgi, myalgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	utmattning, pyrexia
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

Tabell 2: Underhållsbehandling med nevirapin de pottabletter	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga	anaemi, granulocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga	hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet) (1,6 %)
Mindre vanliga	gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	hudutslag (5,7 %)
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,6 %), angioödem, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga	artralgi, myalgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	utmattning
Mindre vanliga	pyrexia
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda

	transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck
--	--

Beskrivning av vissa 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 kliniska studien 1100.1468 (n= 1 068).

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

Metabola parametrar

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

Antiviral kombinationsterapi har kopplats till metabola avvikelser som hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatasemi (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 vanligt förekommande vid behandling 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.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med 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, 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 karaktäriserad av hudutslag och samtidig allmänpåverkan som feber, artralgi, myalgi och lymfadenopati, visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan.

Svåra och livshotande hudreaktioner har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Fatale fall av SJS, TEN 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 per dag 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 tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Säkerhetsdatan 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 patienter oberoende av behandlingsgrupp kunde ingå, vilka hade fullbordat den 144 veckor 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 hos 1,4 % resp. 0,2 % med nevirapin med omedelbar frisättning resp. nevirapin depottabletter under den randomiserade perioden. 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 studie; alla utom ett inträffade under de första 30 dagarnas behandling med nevirapin.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) inkluderades patienter som behandlats med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen under minst 18 veckor. Patienterna randomiserades till behandling med antingen nevirapin 400 mg depottabletter en gång per dag (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, gamma-GT, totalbilirubin och alkaliska fosfataser. Asymtomatiska förhöjningar av gamma-GT-nivåer var de oftast förekommande. Fall av gulsot har rapporterats. Fall av hepatit (svår och livshotande leverskada, 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 tidigare inte behandlats med antiretrovirala läkemedel en insättningsbehandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag 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 tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Patienterna som inkluderades hade CD4-värden $< 250/\text{mm}^3$ hos kvinnor och $> 400/\text{mm}^3$ hos män. Data beträffande potentiella symtom på hepatiska händelser samlades prospektivt under studien. Säkerhetsdata inkluderade alla patientbesök tills den sista patienten fullbordat studievecka 144. 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 enrollerades i VERxVE.

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

Pediatriskpopulation

Baserat på kliniska studier med 361 pediatrika patienter, varav huvuddelen fick kombinationsbehandling med zidovudin och/eller didanosin, var de vanligen rapporterade biverkningarna, som var relaterade till nevirapin med omedelbar frisättning tabletter och oral suspension, likartad som för vuxna. Granulocytopeni var vanligare hos barn. I en öppen klinisk studie (ACTG 180) bedömdes granulocytopeni som läkemedelsrelaterat hos 5/37 (13,5%) av patienterna. I ACTG 245, en dubbel-blind placebo-kontrollerad 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 inte någon känd antidot som kan användas vid överdos av nevirapin. Fall av överdosering av nevirapin med omedelbar frisättning har rapporterats i doser från 800 till 6000 mg per dag i upp till 15 dagar. Patienter har drabbats av ödem, erythema nodosum, trötthet, feber, huvudvärk, sömnlöshet, illamående, lunginfiltrat, hudutslag, yrsel, kräkningar, förhöjda transaminaser och viktnedgång. Alla dessa effekter avtog när behandling med nevirapin avbröts.

Pediatriskpopulation

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 neutropeni och hyperlaktatemi observerades. Dessa symtom försvann av sig själva 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 nukleosidanalogue, omvänd transkriptashämmare), ATC-kod: J05A G01.

Verkningsmekanism

Nevirapin är en NNRTI 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 polymeras 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 subtyperna 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 2923 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 monocytter 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, saquinavir och tipranavir och NRTI 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 Y18C 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 NNRTI.

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 antiretroviralt naiva patienter, som avbröt VERxVE-studien (1100.1486) efter virologisk svikt (rebound, partiellt svar) eller biverkningar eller som hade en övergående ökning av virusmängden under hela studien. Analysen av dessa prov från patienter som fick nevirapin med omedelbar frisättning två gånger per dag eller nevirapin depottabletter en gång per dag i kombination med tenofovir och emtricitabin, visade att isolat från 50 patienter innehåller resistensmutationer förväntade 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 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 i gruppen som fick nevirapin depottabletter och en patient med Y188N i gruppen som fick nevirapin med omedelbar frisättning; resistens mot nevirapin bekräftades genom fenotypanalys.

Korsresistens

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

Korsresistens mot delavirdin och efavirenz kan väntas efter virologisk svikt med nevirapin. Beroende på resultaten av resistenstestningen, kan en etravirininnehållande 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Kliniska studier med depottabletter

Den kliniska effekten av nevirapin depottabletter baseras på 48-veckors-data från en randomiserad, dubbel-blind, 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 1100.1486) 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 tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Randomiseringen stratifierades genom screening av HIV-1 RNA-nivån ($\leq 100\ 000$ kopior/ml och $> 100\ 000$ kopior/ml). Ett urval av demografiska och baseline karakteristik visas i tabell 1.

Tabell 1: Demografiska och baseline sjukdomskaraktistika i studie 1100.1486

Nevirapin med 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 %
Baseline plasma HIV-1 RNA (log₁₀ kopior/ml)		
- Genomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66 %	67 %
- $> 100\ 000$	34 %	33 %
Baseline 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 %
Avbröt medicineringen före vecka 48	18,2 %	15,8%
- Död	0,6 %	0,2 %
- Biverkning	8,3 %	6,3 %
- Övrig**	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, återtaget medgivande till deltagande i studien, brist på compliance, brist på effekt, graviditet mm.

Vecka 48 var den genomsnittliga förändringen från baseline 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 48 veckor i studie 1100.1486 (efter randomisering) jämfört med virusmängd vid baseline.

Tabell 3: Resultat efter 48 veckor i studie 1100.1486 enligt baseline viralmängd*

	Antal som svarade/totalt antal (%)		Skillnad i % (95 % KI)
	Nevirapin med omedelbar frisättning	Nevirapin depottabletter	
Baseline 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)
Totalt	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Inkluderar patienter som fick minst en dos av blindat läkemedel efter randomisering.

Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.

** Baseras på Cochrans statistik med kontinuitetskorrigerings 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 baseline

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

Tabell 4: Sammanfattning av laboratorie data på lipider vid baseline (screening) och vecka 48 - studie 1100.1486

	Nevirapin med omedelbar frisättning			Nevirapin depottabletter		
	Baseline (medel) n=503	Vecka 48 (medel) n=407	Ändring i procent* n=406	Baseline (medel) n=505	Vecka 48 (medel) n=419	Ändring i procent* 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
Total kolesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Total kolesterol/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 baseline och efter 48 veckor. Det är inte en enkel differens mellan värdet vid baseline och 48 veckor.

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 nevirapin depottabletter. I denna öppna studie inkluderades 443 patienter som redan behandlades med en antiviral regim som innehöll nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till nevirapin 400 mg depottabletter en gång per dag eller nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag. Ungefär hälften av patienterna hade 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.

Pediatrikpopulation

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 naiva 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

Det finns inga data beträffande utbytbarhet mellan 400 mg depottabletter och 100 mg depottabletter.

Absorption

Farmakokinetiken av nevirapin har studerats i en studie (studie 1100.1485) med engångsdosering av nevirapin depottabletter till 17 friska frivilliga försökspersoner. 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 2060 ng/ml uppmätt i genomsnitt 24,5 timmar 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 bytte från långvarig behandling med nevirapin tabletter med omedelbar frisättning till nevirapin depottabletter. $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ för nevirapin vid fasta efter 19 dagars administrering av nevirapin 400 mg depottabletter en gång per dag uppmättes till ca 80 % resp. 90 % av $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ uppmätt när patienterna behandlades med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag. 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 $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ ca 94 % resp. 98 % av $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ när patienter fick nevirapin med omedelbar frisättning. Skillnaden i farmakokinetiken för nevirapin som observerades när nevirapin depottabletter ges vid fasta eller efter intag av mat anses inte kliniskt relevant. Nevirapine Mylan depottabletter kan tas med eller utan mat.

En del patienter har rapporterat att det förekommit rester i avföringen som sett ut som intakta tabletter. Baserat på än så länge tillgängliga data, så har inte detta visat sig ha någon påverkan på den kliniska effekten. Om patienter rapporterar sådan händelse bör försäkrans ges om att detta inte påverkar klinisk effekt.

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_{dss}) $1,21 \pm 0,09$ l/kg, vilket tyder på att nevirapin har en omfattande distribution hos människa. Nevirapin passerar till placenta och återfinns i bröstmjölk. Proteinbindningen är 60 % vid en plasmakoncentration av 1–10 µg/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.

Metabolisering 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- katalyserad (oxidativ) metabolism 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 med 8 friska manliga försökspersoner gavs 200 mg nevirapin 2 gånger dagligen tills steady state uppnåtts och därefter 50 mg ^{14}C -nevirapin i engångsdos. Av den radioaktivt märkta dosen återfanns 91,4 \pm 10,5 %, varav huvuddelen återfanns i urin (81,3 \pm 11,3 %), vilket är den främsta utsöndringsvägen jämfört med faeces (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 motsvarande < 3 % av totaldosen, vilket visar att renal utsöndring av modersubstansen spelar en obetydlig roll för elimineringen.

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 ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), måttlig ($30 \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/min}$) eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Nedsatt njurfunktion (lätt, måttligt och kraftigt) ledde inte till någon signifikant ändring av farmakokinetiken för nevirapin. Hos patienterna med dialyskrävande ESRD 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 för varje dialysbehandling för att kompensera för effekterna på clearance av nevirapin. För patienter med $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ behövs ingen justering av nevirapindosen. Till barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion, som genomgår dialys rekommenderas att ge patienterna ytterligare en dos Nevirapin oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, motsvarande 50 % den dagliga dosen, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapin clearance. Nevirapin depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och 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 dessa patienter 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 med omedelbar frisättning av HIV-negativa patienter med milt 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, vilket 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, kan denna endosstudie inte visa inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken vid upprepad dosering (se avsnitt 4.4). Nevirapin depottabletter har inte utvärderats vid leversvikt och nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

Kön

I den multinationella 2NN-studien med nevirapin med omedelbar frisättning, genomfördes en populationsfarmakokinetisk substudie med 1077 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 kaukasiska 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/dag.

Pediatrisk 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 barn, utan tidigare antiretroviral behandling, i åldrarna 3 månader - 16 år; samt en sammanvägd analys av fem studier av PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) som inkluderade 495 patienter i åldrarna 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 kroppsyta. Dosering av nevirapin 150 mg/m² två gånger per dag (efter två veckors tillvänjning 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 de gränser som observerats hos vuxna och övriga undersökta barn, men de varierade mera mellan patienterna, särskilt under den andra levnads månaden.

Farmakokinetiken för nevirapin depottabletter undersöktes i studie 1100.1518. 85 patienter (3 till < 18 år) fick nevirapin med omedelbar frisättning med dosen justerad enligt vikt eller kroppsyta under minst 18 veckor. Därefter bytte 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 observerade geometriska medelkvoten mellan nevirapin depottabletter och nevirapin med omedelbar frisättning var ca 90 % för C_{min,ss} och AUC_{ss} 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 medelvärde för dalkoncentrationen i plasma vid steady-state efter intag av nevirapin depottabletter före nästa dos var 3,880 ng/ml, 3,310 ng/ml resp. 5,350 ng/ml i åldersgrupperna 3 till < 6 år, 6 till < 12 år resp. 12 till < 18 år. Den totala exponeringen hos barn och ungdomar var 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 50 mg och 100 mg depottabletter karakteristika för förlängd absorption och lägre maximal koncentration, liknande fynden när 400 mg depottabletter jämfördes med 200 mg med omedelbar frisättning. Uppdelning av totaldosen 200 mg i fyra doser à 50 mg i stället för två doser à 100 mg, ledde till 7–11 % större total absorption, men med jämförbar frisättnings hastighet. Den observerade farmakokinetiska skillnaden mellan 50 mg och 100 mg nevirapin depottabletter är inte kliniskt relevant. Nevirapin depottabletter 50 mg kan därför användas som ett alternativ till den något större 100 mg tabletten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier

baserade på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförsel och genotoxicitet. 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 gentoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Depottabletterna i HDPE-burken har en hållbarhet på 100 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC)/aluminiumfolie-blister innehållande 14, 30, 30 x 1 (endosblister), 60, 90, 100 och 120 depottabletter.

Vit plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) med vitt, ogenomskinligt skruvlock av polypropylen (PP) med aluminiumfolieförsegling och absorberande bomull, innehållande 30, 90, 250, and 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35133

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 oktober 2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.12.2021