

 28. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Nevirapine "Medical Valley", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

31482

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nevirapine "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver depottablet indeholder 375 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse tabletter, der måler cirka 19,2 × 9,3 mm og er præget med ’H’ på den ene side og med ’N1’ på den anden side. Depottabletterne bør ikke deles.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nevirapin er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af hiv-1-smittede voksne, unge og børn på tre år og derover, som er i stand til at synke tabletter (se pkt. 4.2).

Nevirapine "Medical Valley" depottabletter er ikke egnede til den 14-dages indledningsperiode hos patienter, der starter i nevirapinbehandling.

Der bør benyttes andre tilgængelige nevirapinformuleringer, såsom tabletter med øjeblikkelig frigivelse eller oral suspension (se pkt. 4.2).

Der er mest erfaring med nevirapin i kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI’er). Valget af efterfølgende behandling efter nevirapin bør baseres på klinisk erfaring og test af resistens (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Nevirapine "Medical Valley" bør administreres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis nevirapin hos patienter, der får initieret nevirapinbehandling, er én 200 mg tablet med øjeblikkelig frigivelse dagligt i de første 14 dage (denne indledningsperiode bør gennemføres, idet den har vist sig at mindske hyppigheden af udslæt), efterfulgt af én 400 mg depottablet én gang dagligt i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter, der aktuelt får nevirapin med øjeblikkelig frivigelse to gange dagligt:

Patienter, der allerede får nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler, kan skifte til Nevirapine "Medical Valley" 400 mg depottabletter én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler uden en indledningsperiode med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse.

Nevirapine "Medical Valley" bør anvendes i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler. Fremstillerens anbefalede dosis skal følges ved samtidig behandling.

Hvis en dosis ikke er blevet indtaget, og der er gået mindre end 12 timer, siden den skulle have været indtaget, skal patienten tage den manglende dosis så hurtigt som muligt. Hvis en dosis ikke er blevet indtaget, og der er gået mere end 12 timer, skal patienten vente og tage den næste dosis som normalt.

*Pædiatrisk population*

Børn på tre år og derover samt unge

I henhold til pædiatriske dosisanbefalinger kan Nevirapin "Medical Valley" 400 mg depottabletter også anvendes hos børn efter samme doseringsplan som voksne, hvis de:

* er ≥ 8 år og vejer 43,8 kg eller mere, eller
* er < 8 år og vejer 25 kg eller mere, eller
* har et legemsoverfladeareal på 1,17 m2 eller derover i henhold til Mosteller-formlen.

Børn under 3 år

Nevirapins sikkerhed og virkning hos børn under tre år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Til patienter under 3 år og alle andre alders-, vægt- og legemsoverfladeareal (BSA)-grupper, fås en oral suspension med øjeblikkelig frigivelse, hvis denne er tilgængelig (se det relevante produktresumé).

Overvejelser i forbindelse med fastsættelse af dosis

Den samlede daglige dosis må på intet tidspunkt i løbet af behandlingen overstige 400 mg hos nogen patienter. Patienterne skal informeres om vigtigheden af at tage Nevirapine "Medical Valley" hver dag, som anvist.

Hos patienter, der udvikler udslæt i løbet af den 14-dages indledningsperiode med 200 mg/dag, må der ikke iværksættes behandling med Nevirapine "Medical Valley" depottabletter, før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). Doseringsregimet med 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse én gang dagligt i indledningsperioden bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksponering og resistens. I stedet bør der vælges en anden behandling.

Hos patienter, der afbryder behandlingen med nevirapin i mere end 7 dage, bør behandlingen genstartes med den 14-dages indledningsperiode med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse i henhold til det anbefalede doseringsregime.

Behandlingen med Nevirapin "Medical Valley" skal afbrydes i tilfælde af visse former for toksicitet (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af nevirapin hos patienter over 65 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales, at voksne patienter med dialysekrævende nyreinsufficiens får en ekstra dosis nevirapin på 200 mg efter hver dialysebehandling. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med CLcr ≥ 20 ml/min, se pkt. 5.2. Hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som er i dialysebehandling, anbefales det, at patienten efter hver dialysebehandling får en ekstra dosis nevirapin i form af oral suspension eller tabletter med øjeblikkelig frigivelse svarende til 50 % af den anbefalede daglige dosis nevirapin i form af oral suspension eller tabletter med øjeblikkelig frigivelse for at opveje effekten af dialyse på nevirapinclearance. Nevirapin-depottabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og der bør anvendes nevirapin i andre velegnede formuleringer med øjeblikkelig frigivelse, hvis disse er tilgængelige.

*Nedsat leverfunktion*

Nevirapin bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Nevirapin-depottabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og der bør anvendes nevirapin i andre velegnede formuleringer med øjeblikkelig frigivelse, hvis disse er tilgængelige.

Administration

Depottabletterne skal tages med væske og må ikke knuses eller tygges. Nevirapine "Medical Valley" kan tages sammen med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Genadministration til patienter, hvor permanent seponering har været påkrævet pga. alvorligt udslæt, udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer, overfølsomhedsreaktioner eller klinisk hepatitis pga. nevirapin.

Patienter, der lider af svær leverinsufficiens (Child-Pugh C), eller som inden behandlingen har ASAT eller ALAT > 5 ULN, indtil baseline-ASAT/-ALAT er stabiliseret < 5 ULN.

Genadministration til patienter med ASAT eller ALAT > 5 ULN under tidligere nevirapinbehandling og tilbagevendende leverfunktionsforstyrrelser efter genadministration af nevirapin (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum)* pga. risiko for nedsat plasmakoncentration og reduceret klinisk virkning af nevirapin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nevirapine "Medical Valley" bør altid anvendes sammen med mindst to andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1).

Nevirapine "Medical Valley" bør ikke anvendes som eneste aktive antiretrovirale behandling, da det er påvist, at monoterapi med antiretrovirale stoffer resulterer i viral resistens.

**De første 18 uger af behandlingen med nevirapin er en kritisk periode, som kræver tæt overvågning af patienterne for at afsløre en potentiel udvikling af alvorlige og livstruende hudreaktioner (inkl. tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) og alvorlig hepatitis/leversvigt. Risikoen for leverpåvirkning og hudreaktioner er størst i de første 6 uger af behandlingen. Risikoen for leverpåvirkning fortsætter dog ud over denne periode, og monitorering med hyppige intervaller bør fortsættes. Kvindelige patienter og patienter med høje CD4-celletal (> 250 celler/mm3 for voksne kvinder og > 400 celler/mm3 for voksne mænd) ved opstarten af nevirapinbehandling har en højere risiko for leverpåvirkninger, hvis de har et detekterbart plasmaniveau af hiv-1-rna, dvs. ≥ 50 kopier/ml. Da alvorlig og livstruende hepatotoksicitet i kontrollerede og ukontrollerede studier fortrinsvis er set hos patienter med en hiv-1-virusbelastning i plasma på 50 kopier/ml eller derover, skal der ikke iværksættes behandling med nevirapin hos voksne kvinder med CD4-celletal over 250 celler/mm3 eller hos mænd med CD4-celletal over 400 celler/mm3 og detekterbar hiv-1-rna i plasma, medmindre fordelene opvejer risiciene.**

**I nogle tilfælde har leverskaden progredieret til trods for, at behandlingen blev seponeret. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på hepatitis, svært hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner, skal stoppe nevirapinbehandlingen og søge lægehjælp omgående. Behandlingen med nevirapin må ikke genstartes efter svær lever-, hud- eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3).**

**Overholdelse af dosis er obligat, specielt i den 14-dages indledningsperiode (se pkt. 4.2).**

Kutane reaktioner

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, inkl. letale tilfælde, er forekommet hos patienter i behandling med nevirapin, hovedsagelig i løbet af de første 6 uger af behandlingen. Disse tilfælde omfatter Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og overfølsomhedsreaktioner karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle symptomer og viscerale påvirkninger. Patienterne bør monitoreres intensivt de første 18 uger af behandlingen. Patienterne bør monitoreres tæt, hvis der opstår et isoleret tilfælde af udslæt. Nevirapin skal seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler et alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer (såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ansigtsødem, muskel- eller ledsmerter eller generel utilpashed), herunder Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Nevirapin skal seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler overfølsomhedsreaktioner (karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer samt visceral påvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt) (se pkt. 4.4).

Administration af nevirapin i højere doser end anbefalet kan øge hyppigheden og alvorligheden af hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Rhabdomyolose er set hos patienter med hud- og/eller leverpåvirkning i forbindelse med brug af nevirapin.

Samtidig brug af prednison (40 mg/dag i de første 14 dage med administration af nevirapin med øjeblikkelig frigivelse) har vist sig ikke at nedsætte forekomsten af nevirapin-associeret udslæt, og kan være forbundet med øget forekomst og alvorlighed af udslæt i de første 6 uger af nevirapinbehandlingen.

Der er blevet identificeret visse risikofaktorer for at udvikle alvorlige kutane reaktioner; disse omfatter manglende overholdelse af startdoseringen på 200 mg dagligt i indledningsperioden og sen lægekonsultation i forhold til tidspunktet for indtræden af de første symptomer. Kvinder synes at have en større risiko end mænd for at udvikle udslæt, hvad enten de får behandling indeholdende nevirapin eller ej.

Patienter bør underrettes om, at en alvorlig toksicitet ved nevirapin er udslæt. De bør rådes til omgående at informere deres læge om enhver form for udslæt og undgå forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. De fleste tilfælde af udslæt i forbindelse med nevirapin opstår inden for de første 6 uger af behandlingen. Derfor bør patienterne monitoreres omhyggeligt for opståen af udslæt i denne periode.

Patienterne skal instrueres i, at de ikke må starte med at tage Nevirapine "Medical Valley" depottabletter, før et eventuelt udslæt, som er opstået i den 14-dages indledningsperiode med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse, er forsvundet. Doseringsregimet med 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse én gang om dagen bør ikke fortsættes i mere end 28 dage, da det indebærer en risiko for undereksponering og resistens, og der bør vælges en anden behandling.

Patienter, der oplever alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ansigtsødem, muskel- eller ledsmerter eller almen utilpashed, skal stoppe med at tage lægemidlet og omgående søge lægehjælp. Sådanne patienter må ikke genstartes på nevirapin.

Hvis en patient udvikler et udslæt, der formodes at være forbundet med nevirapin, bør levertallene kontrolleres. Nevirapin bør seponeres permanent hos patienter med moderate til svære stigninger (ASAT eller ALAT > 5 ULN).

Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, som er kendetegnet ved udslæt med konstitutionelle symptomer såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt visceral påvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt, skal nevirapin stoppes permanent og ikke genintroduceres (se pkt. 4.3).

Hepatiske reaktioner

Alvorlig og livstruende hepatotoksicitet, inkl. letal fulminant hepatitis, er set hos patienter i behandling med nevirapin. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver nøje overvågning. Risikoen for hepatiske reaktioner er størst i de første 6 uger af behandlingen. Risikoen fortsætter dog ud over denne periode, og overvågning med hyppige intervaller bør fortsættes igennem hele behandlingen.

Der er set rhabdomyolose hos patienter med hud- og/eller leverpåvirkning i forbindelse med nevirapinbehandling.

Øgede ASAT- eller ALAT-niveauer > 2,5 ULN og/eller samtidig infektion med hepatitis B og/eller C ved starten af antiretroviral behandling er forbundet med større risiko for leverbivirkninger under antiretroviral behandling generelt, herunder regimer indeholdende nevirapin.

Behandlingsnaive kvindelige patienter og behandlingsnaive patienter med høje CD4-celletal ved opstart af behandlingen med nevirapin har en højere risiko for leverpåvirkninger. I en retrospektiv analyse af poolede kliniske studier med nevirapintabletter med øjeblikkelig frigivelse havde kvinder 3 gange større risiko end mænd for symptomatiske, ofte udslæt-associerede leverpåvirkninger (5,8 % *versus* 2,2 %), og behandlingsnaive patienter af begge køn med detekterbart hiv-1-rna i plasma og med høje CD4-celletal ved behandlingsstart med nevirapin havde en større risiko for symptomatisk leverpåvirkning under nevirapinbehandling.

Især patienter med en hiv-1-virusbelastning i plasma på 50 kopier/ml eller derover og kvinder med CD4-celletal > 250 celler/mm3 havde 12 gange større risiko for symptomatisk leverpåvirkning sammenlignet med kvinder med CD4-celletal < 250 celler/mm3 (11,0 % *versus* 0,9 %). Hos mænd sås der en øget risiko ved detekterbart hiv-1-rna i plasma og CD4-celletal > 400 celler/mm3 (6,3% *versus* 1,2 % for mænd med CD4-celletal < 400 celler/mm3). Denne øgede risiko for toksicitet baseret på CD4-celletal er ikke set hos patienter med udetekterbar virusbelastning i plasma (dvs. < 50 kopier/ml).

Patienterne bør underrettes om, at leverreaktioner er en alvorlig toksicitet ved nevirapin, som kræver tæt monitorering i de første 18 uger. De skal informeres om, at de skal stoppe med at tage nevirapin og søge lægehjælp (som bør omfatte kontrol af leverfunktionen) med det samme, hvis de får symptomer, der tyder på hepatitis.

Levermonitorering

Der skal gennemføres biokemiske undersøgelser, herunder måling af levertal, inden behandlingen med nevirapin igangsættes og med passende mellemrum under behandlingen.

Der er rapporteret om abnorme levertal med nevirapin, herunder i de første få uger af behandlingen.

Asymptomatisk forhøjede leverenzymer forekommer ofte og udgør ikke en nødvendigvis en kontraindikation for brug af nevirapin. Asymptomatiske GGT-stigninger udgør ikke en kontraindikation for fortsættelse af behandlingen.

Leverfunktionen bør kontrolleres hver anden uge i de første 2 måneder af behandlingen, efter 3 måneders behandling og derefter regelmæssigt. Leverfunktionen bør kontrolleres, hvis patienten oplever tegn eller symptomer, der tyder på hepatitis og/eller hypersensitivitet.

Det er ikke nødvendigt at ændre monitoreringsplanen hos patienter, der allerede får et regime med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt, og som skifter til Nevirapine "Medical Valley" depottabletter én gang dagligt.

Hvis ASAT eller ALAT er ≥ 2,5 ULN før eller under behandlingen, skal leverfunktionen kontrolleres oftere ved regelmæssige klinikbesøg. Nevirapin må ikke gives til patienter med ASAT eller ALAT > 5 ULN inden behandlingen, før baseline-ASAT/-ALAT er stabiliseret < 5 ULN (se pkt. 4.3).

Læger og patienter skal være opmærksomme på prodromale tegn eller fund, der tyder på hepatitis, såsom anoreksi, kvalme, gulsot, bilirubinuri, akolisk fæces, hepatomegali eller leverømhed. Patienterne skal instrueres i at søge omgående lægehjælp, hvis ovenstående opstår.

**Hvis ASAT eller ALAT stiger til > 5 ULN under behandlingen, bør nevirapin straks seponeres. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til baselineværdierne, og hvis patienten ikke har nogen kliniske tegn eller symptomer på hepatitis, udslæt, konstitutionelle symptomer eller andre fund, der tyder på organpåvirkning, er det muligt at genintroducere nevirapin efter en individuel patientvurdering med det indledende dosisregime med én 200 mg nevirapintablet med øjeblikkelig frigivelse dagligt i 14 dage efterfulgt af én Nevirapine "Medical Valley" 400 mg depottablet dagligt. I disse tilfælde er hyppigere leverkontrol påkrævet. Hvis leverfunktions­forstyrrelserne vender tilbage, bør nevirapin seponeres permanent.**

**I tilfælde af klinisk hepatitis, som er kendetegnet ved anoreksi, kvalme, opkastning, icterus OG laboratoriefund (såsom moderate eller svære abnormiteter i leverfunktionstest (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Nevirapine "Medical Valley" må ikke readministreres hos patienter, som har fået seponeret lægemidlet permanent på grund af klinisk hepatitis forårsaget af nevirapin.**

Leversygdom

Nevirapins sikkerhed og virkning hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme er ikke klarlagt. Nevirapin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater tyder på, at der bør udvises forsigtighed ved administration af nevirapin til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsbehandling, har højere risiko for svære og potentielt letale hepatiske bivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for de pågældende lægemidler.

Patienter med leverinsufficiens, inklusive kronisk, aktiv hepatitis, har højere risiko for leverfunktionsforstyrrelser under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom hos sådanne patienter, bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen.

Andre advarsler

Posteksponeringsprofylakse: Der er rapporteret om alvorlig hepatotoksicitet, herunder transplantationskrævende leversvigt, hos personer, der ikke var smittet med hiv, og som fik gentagne doser nevirapin som posteksponeringsprofylakse (PEP), en ikke godkendt indikation. Brug af nevirapin som PEP frarådes kraftigt, da dette ikke er blevet evalueret i specifikke studier, især hvad angår behandlingsvarighed.

Kombinationsbehandling med nevirapin er ikke en helbredende behandling for patienter, der er smittet med hiv-1; patienterne kan fortsat udvikle sygdomme i forbindelse med fremskreden hiv-1-infektion, herunder opportunistiske infektioner.

Hormonelle kontraceptiva, bortset fra depot-medroxyprogesteronacetat (DMPA), bør ikke bruges som eneste antikonception af kvinder, som tager Nevirapine "Medical Valley", da nevirapin kan sænke plasmakoncentrationen af disse lægemidler. Af denne grund og for at reducere risikoen for hiv-smitte bør barrierekontraception (f.eks. kondom) anbefales. Ved postmenopausal hormonbehandling bør den terapeutiske virkning monitoreres ved samtidig behandling med nevirapin.

Vægt og metaboliske parametre:

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingsrelateret effekt, mens der ikke er tydelig evidens for en relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til de eksisterende behandlingsretningslinjer for hiv. Lipidforstyrrelser bør behandles som klinisk indiceret.

I kliniske studier er nevirapin blevet forbundet med en stigning i HDL-kolesterol og en overordnet forbedring af forholdet mellem total-kolesterol og HDL-kolesterol. Den kliniske betydning heraf er dog ukendt, da der ikke er udført specifikke studier. Derudover er der ikke set glucoseforstyrrelser med nevirapin.

Osteonekrose:

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højt *Body Mass Index* (BMI)). Patienterne bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner set inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan indtræde mange måneder efter behandlingsopstart.

De tilgængelige farmakokinetiske data tyder på, at rifampicin og nevirapin ikke bør anvendes samtidigt. Det frarådes desuden at anvende Nevirapine "Medical Valley" i kombination med følgende stoffer: efavirenz, ketoconazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med cobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir) og fosamprenavir (hvis det ikke administreres samtidig med lavdosis-ritonavir) (se pkt. 4.5).

Granulocytopeni er en almindelig bivirkning ved zidovudin. Patienter i samtidig behandling med nevirapin og zidovudin, og især pædiatriske patienter og patienter, som får høje doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv-sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. De hæmatologiske parametre bør monitoreres nøje hos disse patienter.

Lactose

Nevirapine "Medical Valley" depottabletter indeholder 375 mg lactose pr. anbefalet daglig maksimumdosis. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Nogle patienter har rapporteret om, at der i fæces kan forekomme rester, der ligner hele tabletter. Hidtil har tilgængelige data ikke vist, at dette påvirker det terapeutiske respons.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nedenstående data er genereret i forbindelse med brug af nevirapintabletter med øjeblikkelig frigivelse, men de forventes at gøre sig gældende for alle doseringsformer.

Nevirapin inducerer CYP3A og potentielt CYP2B6 med maksimal induktion inden for 2-4 uger efter opstart af flerdosisbehandling.

Plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via disse enzymsystemer, kan eventuelt være nedsat, når de gives samtidig med nevirapin. Det anbefales at monitorere den terapeutiske virkning af lægemidler, der metaboliseres af P450, nøje ved samtidig administration af nevirapin.

Absorptionen af nevirapin påvirkes ikke af føde, antacida eller lægemidler, der indeholder en basisk buffer.

Interaktionsdataene er angivet som en geometrisk middelværdi med et 90 % konfidensinterval (90 % CI), hvor disse data var tilgængelige. ND = Ikke målt, ↑ = øget, ↓ = Formindsket, ↔ = Ingen effekt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemidler efter terapeutiske områder** | **Interaktion** | **Anbefalinger vedrørende samtidig administration** |
| **ANTI-INFEKTIVA** |
| **ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER**  |
| ***NRTI’er*** |
| Didanosin 100-150 mg 2 gange dagligt  | Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27)Didanosin Cmin ND Didanosin Cmax ↔ 0,98 (0,79-1,21)  | Didanosin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Emtricitabin | Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP 450-enzymer | Nevirapine "Medical Valley" og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Abacavir | Abacavir hæmmer ikke CYP 450-isoformer i humane levermikrosomer. | Nevirapine "Medical Valley" og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt  | Ingen forandringer i lamivudins tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudin-clearance. | Lamivudin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Stavudin30/40 mg 2 gange dagligt  | Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin Cmin ND Stavudin Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Sammenlignet med historiske kontroller var koncentrationen tilsyneladende uændret. | Stavudin og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tenofovir 300 mg 1 gang dagligt  | Plasmakoncentrationen af tenofovir forbliver uændret ved co-administration af nevirapin.Nevirapins plasmakoncentration blev ikke ændret ved samtidig administration af tenofovir. | Tenofovir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Zidovudin 100-200 mg 3 gange dagligt  | Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin Cmin ND Zidovudin Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin påvirker ikke nevirapins farmakokinetik.  | Zidovudin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.Granulocytopeni er en almindelig bivirkning ved zidovudin. Patienter i samtidig behandling med nevirapin og zidovudin, og især pædiatriske patienter, patienter, som får høje doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv-sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. Hæmatologiske parametre bør monitoreres nøje hos disse patienter. |
| ***NNRTI’er*** |
| Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt | Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)  | Co-administration af efavirenz og Nevirapine "Medical Valley" anbefales ikke (se pkt. 4.4) på grund af additiv toksicitet og manglende fordel med hensyn til virkning i forhold til det enkelte NNRTI alene (se pkt. 5.1 vedrørende resultaterne fra 2NN-studiet; nevirapin i formuleringer med øjeblikkelig frigivelse).  |
| Etravirin | Samtidig brug af etravirin og nevirapin kan medføre et signifikant fald i plasmakoncentrationen og tab af etravirins terapeutiske virkning. | Det anbefales ikke at co-administrere Nevirapine "Medical Valley" og NNRTI’er (se pkt. 4.4). |
| Rilpivirin | Interaktion er ikke undersøgt. | Det anbefales ikke at co-administrere Nevirapine "Medical Valley" og NNRTI’er (se pkt. 4.4). |
| ***PI’er*** |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 gang dagligt 400/100 mg 1 gang dagligt  | Atazanavir/r 300/100mg: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavir/r 400/100mg: Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r Cmax ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uden nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin Cmin ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapin Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)  | Det anbefales ikke at co-administrere atazanavir/ritonavir og Nevirapine "Medical Valley" (se pkt. 4.4). |
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt  | Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)  | Darunavir og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Fosamprenavir 1.400 mg 2 gange dagligt | Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)  | Det anbefales ikke at co-administrere fosamprenavir og Nevirapine "Medical Valley", hvis fosamprenavir ikke co-administreres sammen med ritonavir (se pkt. 4.4). |
| Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gange dagligt  | Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10)Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)  | Fosamprenavir/ritonavir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg 2 gange dagligt  | Voksne patienter: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)  | Det anbefales at øge dosis af lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5 tabletter á 100/25 mg) 2 gange dagligt sammen med mad ved kombination med Nevirapine "Medical Valley". Dosisjustering af Nevirapine "Medical Valley" er ikke påkrævet ved samtidig administration af lopinavir. |
| Lopinavir/ritonavir (oral opløsning) 300/75 mg/m2 2 gange dagligt | Pædiatriske patienter: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)  | Hos børn bør det overvejes at øge dosis af lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m2 2 gange dagligt sammen med mad, når det co-administreres med Nevirapine "Medical Valley", specielt hos patienter, hvor der er mistanke om reduceret følsomhed for lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir 600 mg 2 gange dagligt  | Ritonavir AUC↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Co-administration af ritonavir medfører ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationen af nevirapin. | Ritonavir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Saquinavir/ritonavir  | De begrænsede data, der er tilgængelige for saquinavir i form af bløde gelkapsler boostet med ritonavir, indikerer ingen klinisk signifikante interaktioner mellem ritonavir-boostet saquinavir og nevirapin. | Saquinavir/ritonavir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2 gange dagligt  | Der er ikke udført specifikke lægemiddelinteraktionsstudier.De begrænsede data fra et fase IIa-studie hos hiv-patienter har vist en reduktion på 20 % i TPV Cmin, der ikke var klinisk signifikant. | Tipranavir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| **FUSIONSHÆMMERE**  |
| Enfuvirtid  | På grund af metaboliseringsvejen forventes der ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem enfuvirtid og nevirapin. | Enfuvirtid og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Maraviroc 300 mg 1 gang dagligt | Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) sammenlignet med historiske kontroller. Nevirapin-koncentrationer er ikke blevet målt. Der forventes ikke nogen påvirkning. | Maraviroc og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| **INTEGRASEHÆMMERE**  |
| Elvitegravir/cobicistat | Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat, en CYP-3A-hæmmer, hæmmer signifikant leverenzymer samt andre metaboliseringsveje. Derfor vil co-administration sandsynligvis resultere i ændrede plasmakoncentrationer af cobicistat og Nevirapine "Medical Valley". | Co-administration af Nevirapine "Medical Valley" og elvitegravir i kombination med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). |
| Raltegravir 400 mg 2 gange dagligt  | Ingen kliniske data er tilgængelige. Der forventes ingen interaktion på grund af raltegravirs metaboliseringsvej. | Raltegravir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| **ANTIBIOTIKA**  |
| Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt  | Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH-clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH-clarithromycin Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH-clarithromycin Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin Cmin ↑ 1,28 Nevirapin Cmax ↑ 1,24 sammenlignet med historiske kontroller.  | Plasmakoncentrationen af clarithromycin var signifikant reduceret, og eksponeringen for 14-OH-metabolitten var øget. Da clarithromycins aktive metabolit har reduceret virkning på *Mycobacterium avium-intracellulare-*komplekset, kan den samlede virkning på patogenet være forandret. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin, bør overvejes. Det anbefales, at leverfunktionen monitoreres tæt. |
| Rifabutin 150 eller 300 mg 1 gang dagligt  | Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Der sås klinisk ubetydelig stigning i clearance af nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske farmakokinetiske data. | Ingen signifikant virkning på rifabutins og nevirapins gennemsnitlige farmakokinetiske (PK) parametre er observeret. Rifabutin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. Dog kan nogle patienter på grund af stor interindividuel variation opleve store stigninger i rifabutin-eksponeringen og kan derfor have øget risiko for rifabutin-toksicitet. Der tilrådes således forsigtighed ved samtidig anvendelse. |
| Rifampicin 600 mg 1 gang dagligt  | Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin Cmin ND Rifampicin Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin Cmin ↓ 0,32 Nevirapin Cmax ↓ 0,50 sammenlignet med historiske kontroller.  | Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og Nevirapine "Medical Valley" (se pkt. 4.4). Læger, der skal behandle patienter, som er co-inficeret med tuberkulose og bruger et regime indeholdende Nevirapine "Medical Valley", kan overveje co-administration af rifabutin i stedet. |
| **SVAMPEMIDLER**  |
| Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt | Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin: eksponering: ↑ 100 % sammenlignet med historiske data, hvor nevirapin blev administreret alene. | På grund af risikoen for øget eksponering for Nevirapine "Medical Valley", bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienten bør monitoreres nøje. |
| Itraconazol200 mg 1 gang dagligt  | Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol Cmin ↓ 0,13 Itraconazol Cmax ↓ 0,62 Nevirapin: Der var ingen signifikant forskel i nevirapins farmakokinetiske parametre. | Dosisøgning af itraconazol bør overvejes, når disse to stoffer anvendes sammen. |
| Ketoconazol 400 mg 1 gang dagligt | Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol Cmin ND Ketoconazol Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: Plasmakoncentrationer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.  | Det anbefales ikke at co-administrere ketoconazol og Nevirapine "Medical Valley" (se pkt. 4.4).  |
| **ANTIVIRALE MIDLER TIL KRONISK HEPATITIS B OG C** |
| Adefovir  | Resultater fra *in vitro-*studier viste, at adefovir har en svag antagonistisk virkning på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke nedsat virkning. Adefovir påvirkede ingen af de almindelige CYP-isoformer, som er involveret i human lægemiddelmetabolisme, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Adefovir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Entecavir  | Entecavir er ikke substrat, induktor eller hæmmer af cytochrom P450 (CYP450)-enzymer. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Entecavir og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Interferoner (pegyleret interferon alfa 2a og alfa 2b)  | Interferoner har ingen kendt effekt på CYP3A4 eller 2B6. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Interferoner og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Ribavirin  | Resultater fra *in vitro-*studier viste, at ribavirin har en svag antagonistisk virkning på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke nedsat virkning. Ribavirin hæmmer ikke cytochrom P450-enzymer, og i toksicitetsstudier blev der ikke set tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymer. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Ribavirin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Telbivudin | Telbivudin er ikke substrat, induktor eller hæmmer af cytochrom P450-enzymsystemet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Telbivudin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| **ANTACIDA** |
| Cimetidin | Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidins PK-parametre er observeret. Nevirapin Cmin ↑ 1,07  | Cimetidin og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| **ANTITROMBOTIKA**  |
| Warfarin  | Interaktionen mellem nevirapin og warfarin er kompleks med potentiale for både stigning og fald i koagulationstiden. | Tæt monitorering af antikoagulationsniveauer er nødvendig. |
| **KONTRACEPTIVA** |
| Depot-medroxyprogesteronacetat (DMPA) 150 mg hver 3. måned  | DMPA AUC ↔ DMPA Cmin ↔ DMPA Cmax ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin Cmax ↑ 1,20  | Samtidig administration af nevirapin ændrede ikke DMPA’s ovulationshæmmende virkning. DMPA og Nevirapine "Medical Valley" kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg  | EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)  | Orale hormonelle antikonceptiva bør ikke anvendes som den eneste svangerskabsforebyggende metode hos kvinder, der behandles med nevirapin (se pkt. 4.4). Der er ikke fastlagt passende doser for andre hormonelle antikonceptiva (oral eller anden administrationsform) end DMPA i kombination med nevirapin, hvad angår virkning og sikkerhed. |
| Norethindron (NET) 1,0 mg 1 gang dagligt  | NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)  |
| **ANALGETIKA/OPIOIDER** |
| Methadon individuel dosering  | Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon Cmin ND Methadon Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)  | Patienter i methadonbehandling, der påbegynder behandling med Nevirapine "Medical Valley", bør monitoreres for abstinenssymptomer, og methadondosis bør justeres derefter. |
| **NATURLÆGEMIDLER** |
| Perikon | Serumniveauet af nevirapin kan være reduceret ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*). Det skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. | Nevirapine "Medical Valley" og naturlægemidler, der indeholder perikon, må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender perikon, skal niveauet af nevirapin og, om muligt, virusbelastningen kontrolleres, og behandlingen med perikon skal stoppes. Nevirapin-niveauet kan stige ved ophør af perikon. Det kan være nødvendigt at justere dosen af Nevirapine "Medical Valley". Den inducerede virkning kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør af behandling med perikon. |

*Anden information:*

Nevirapinmetabolitter: Studier med humane levermikrosomer viste, at dannelsen af hydroxylerede metabolitter af nevirapin ikke var påvirket af tilstedeværelsen af dapson, rifabutin, rifampicin og trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol og erythromycin hæmmer dannelsen af hydroxylerede metabolitter af nevirapin signifikant.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør ikke anvende oral antikonception som den eneste svangeskabsforebyggende metode, idet nevirapin kan nedsætte plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

De data, der pt. er tilgængelige for gravide, tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Til dato foreligger der ingen andre relevante epidemiologiske data. Der blev ikke set teratogenicitet i reproduktionsstudier med drægtige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder. Der bør udvises forsigtighed ved ordinering af nevirapin til gravide kvinder (se pkt. 4.4). Da hepatotoksicitet er hyppigere hos kvinder med CD4-celletal over 250 celler/mm³ og detekterbar hiv-1-rna i plasma (50 kopier/ml eller derover), bør disse forhold tages i betragtning ved beslutning om behandling (se pkt. 4.4). Hos forbehandlede kvinder, der starter nevirapinbehandling med en ikke-detekterbar virusbelastning (hiv-1 i plasma mindre end 50 kopier/ml) og CD4-celletal over 250 celler/mm³, er risikoen for toksicitet ikke forøget. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at fastslå, om dette også gælder for gravide, da gravide blev ekskluderet fra alle de randomiserede studier vedrørende dette specifikke forhold, og da de også var underrepræsenteret i kohortestudierne og i metaanalyserne.

Amning

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

I reproduktionstoksicitetsstudier blev der set tegn på nedsat fertilitet hos rotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført specifikke studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal imidlertid informeres om, at træthed kan optræde som bivirkning ved nevirapinbehandlingen. De skal derfor rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner. Patienter, der oplever træthed, bør undlade at udføre potentielt farlige aktiviteter, såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til behandling med nevirapin-depottabletter hos behandlingsnaive patienter (inklusive indledningsfasen med en formulering med øjeblikkelig frigivelse) i det kliniske studie 1100.1486 (VERxVE) var udslæt, kvalme, abnorme leverfunktionstest, hovedpine, træthed, hepatitis, abdominalsmerter, diarré og pyreksi. Der er ingen nye bivirkninger for nevirapin-depottabletter, som ikke tidligere er blevet identificeret med tilgængelige tabletter med øjeblikkelig frigivelse og oral suspension.

Postmarketing-erfaringen har vist, at de alvorligste bivirkninger er Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, alvorlig hepatitis/leversvigt og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, som er kendetegnet ved udslæt med konstitutionelle symptomer, såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt visceral påvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nedsat nyrefunktion. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver tæt overvågning (se pkt. 4.4).

Sammendrag af bivirkninger

Følgende bivirkninger, som kan være forårsaget af nevirapin-depottabletter, er blevet rapporteret. De anførte hyppigheder er baseret på de incidensrater, der blev set hos de patienter, der fik nevirapin med øjeblikkelig frigivelse (indledningsfase, tabel 1) og nevirapin-depottabletter (randomiseret fase /vedligeholdelsesfase, tabel 2) i det kliniske studie 1100.1486, hvor 1.068 patienter blev eksponeret for nevirapin i tillæg til tenofovir/emtricitabin.

Hyppighederne er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000).

**Tabel 1: Indledningsfase med nevirapin med umiddelbar frigivelse**

*Blod- og lymfesystem*

Ikke almindelig granulocytopeni

Sjælden anæmi

*Immunsystemet*

Ikke almindelig overfølsomhed (inkl. anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaktion

*Nervesystemet*

Almindelig hovedpine

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig abdominalsmerter, kvalme, diarré

Ikke almindelig opkastning

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal)

Sjælden hepatitis (inklusive svær og livstruende hepatotoksicitet) (0,09 %)

*Hud og subkutane væv*

Almindelig udslæt (6,7 %)

Ikke almindelig Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være letal) (0,2 %), angioødem, urticaria

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig ledsmerter, myalgi

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig træthed, pyreksi

*Undersøgelser*

Ikke almindelig abnorme leverfunktionstest (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma- glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), nedsat fosfor i blodet, forhøjet blodtryk

**Tabel 2: Vedligeholdelsesfase med nevirapin-depottabletter**

*Blod og lymfesystem*

Ikke almindelig anæmi, granulocytopeni

*Immunsystemet*

Ikke almindelig overfølsomhed (inkl. anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaktion

*Nervesystemet*

Almindelig hovedpine

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig abdominalsmerter, kvalme, opkastning, diarré

*Lever og galdeveje*

Almindelig hepatitis (inklusive svær og livstruende hepatotoksicitet) (1,6 %)

Ikke almindelig gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal)

*Hud og subkutane væv*

Almindelig udslæt (5,7 %)

Ikke almindelig Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være letal) (0,6 %), angioødem, urticaria

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig Ledsmerter, myalgi

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig træthed

Ikke almindelig pyreksi

*Undersøgelser*

Almindelig abnorme leverfunktionstest (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), nedsat fosfor i blodet, forhøjet blodtryk

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i andre nevirapinstudier eller i forbindelse med postmarketing-overvågningen, men er ikke observeret i det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486.

Eftersom der ikke blev set granulocytopeni, lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktiske reaktioner, gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal), urticaria, nedsat fosfor i blodet eller forhøjet blodtryk i indledningsfasen med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse i studie 1100.1486, er hyppigheden blevet estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter, der blev eksponeret for nevirapin med øjeblikkelig frigivelse i indledningsfasen i det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486 (n=1.068).

Eftersom der ikke blev set anæmi, granulocytopeni, anafylaktisk reaktion, gulsot, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være letal), angioødem, nedsat fosfor i blodet eller forhøjet blodtryk i vedligeholdelsesfasen med nevirapin-depottabletter i studie 1100.1486 er hyppigheden blevet estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter, der blev eksponeret for depot-nevirapin i vedligeholdelsesfasen i det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486 (n=505).

*Metaboliske parametre*

Kropsvægt og lipid- og glucosekoncentrationerne i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Der er desuden rapporteret om følgende bivirkninger, når nevirapin har været brugt i kombination med andre antiretrovirale midler: pancreatitis, perifer neuropati og trombocytopeni. Disse bivirkninger er ofte forbundet med andre antiretrovirale midler og kan muligvis forventes at opstå, når nevirapin anvendes i kombination med disse midler. Det er dog usandsynligt, at disse bivirkninger skyldes behandlingen med nevirapin. Hepatorenale syndromer har i sjældne tilfælde været rapporteret.

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for iværksættelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner**.** Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan indtræde mange måneder efter initiering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med alment anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

*Hud og subkutane væv*

Den almindeligste kliniske toksicitet ved nevirapin er udslæt. Udslæt er som regel lette til moderate, makulopapuløse erytematøse hududslæt med eller uden kløe, lokaliseret til truncus, ansigt og ekstremiteterne. Overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er blevet rapporteret. Udslæt opstår alene eller i forbindelse med lægemiddelreaktioner med eosinifili og systemiske symptomer, karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer, såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og lymfadenopati samt visceral påvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyreinsufficiens.

Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) hos patienter i behandling med nevirapin. Der er rapporteret om letale tilfælde af SJS, TEN og lægemiddelreaktion med eosinifili og systemiske symptomer. Hovedparten af alvorlige udslæt opstod inden for de første 6 ugers behandling, og nogle tilfælde krævede hospitalsindlæggelse, og hos en enkelt patient var kirurgisk intervention nødvendig (se pkt. 4.4.).

I studie 1100.1486 (VERxVE) fik antiretroviralnaive patienter en indledningsdosis på 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse én gang dagligt i 14 dage (n=1.068), hvorefter de blev randomiseret til enten nevirapin 200 mg med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin i depotform én gang dagligt. Alle patienter fik baggrundsbehandling med tenofovir + emtricitabin. Sikkerhedsdataene omfattede alle patientbesøg indtil det tidspunkt, hvor den sidste patient fuldførte 144 uger i studiet. Dette omfatter også sikkerhedsdata for patientbesøg efter uge 144 i den ublindede forlængelse (hvor patienter fra begge behandlingsgrupper, der gennemførte den 144-ugers blindede fase, kunne deltage). Der opstod svært eller livstruende udslæt, der blev betragtet som nevirapinrelateret, hos 1,1 % af patienterne i indledninsfasen med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse. Svært udslæt opstod hos 1,4 % og 0,2 % af de patienter, der fik henholdsvis nevirapin med øjeblikkelig frigivelse og nevirapin i depotform i den randomiserede fase. Der blev ikke rapporteret nogle livstruende (grad 4) udslæt, der blev vurderet at være relateret til nevirapin i den randomiserede fase i dette studie. Der blev indberettet seks tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom i studiet; alle disse tilfælde, på nær ét, indtraf inden for de første 30 dage af nevirapinbehandlingen.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) blev patienterne efter minimum 18 ugers behandling med 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt randomiseret til enten 400 mg nevirapin i depotform én gang dagligt (n=295) eller til fortsat behandling med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse (n=148). I dette studie blev der ikke set udslæt af grad 3 eller 4 i nogen af de to behandlingsgrupper.

*Lever og galdeveje*

De hyppigst forekommende laboratorietestabnormiteter er forhøjede levertal, herunder ALAT, ASAT, GGT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk forhøjet GGT-niveau er hyppigst. Tilfælde af gulsot er blevet rapporteret. Tilfælde af hepatitis (alvorlig og livstruende hepatotoksicitet, inkl. letal fulminant hepatitis) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med nevirapin. Den bedste prædiktor for en alvorlig leverhændelse var forhøjede levertal ved baseline. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver tæt monitorering (se pkt. 4.4).

I studie 1100.1486 (VERxVE) fik behandlingsnaive patienter en indledningsdosis på 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse én gang dagligt i 14 dage, hvorefter patienterne blev randomiseret til enten 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin i depotform én gang dagligt. Alle patienter fik baggrundsbehandling med tenofovir + emtricitabin. Inklusionskriteriet for CD4-celletallet var < 250 celler/mm3 for kvinder og < 400 celler/mm3 for mænd. Der blev indsamlet prospektive data om potentielle symptomer på leverhændelser i dette studie. Sikkerhedsdataene inkluderer alle patientbesøg indtil tidspunktet for den sidste patients fuldførelse af studieuge 144. Incidensen af symptomatiske leverhændelser i indledningsfasen med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse var 0,5 %. Efter indledningsperioden var incidensen af symptomatiske leverhændelser 2,4 % i gruppen, der fik nevirapin med øjeblikkelig frigivelse, og 1,6 % i gruppen, der fik nevirapin i depotform. Samlet set var incidensen af symptomatiske leverhændelser ensartet blandt de mænd og kvinder, der var inkluderet i VERxVE.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) blev der ikke set kliniske leverhændelser af grad 3 eller 4 i nogen af de to behandlingsgrupper.

Pædiatrisk population

På baggrund af erfaring fra kliniske studier med nevirapin i form af tabletter med øjeblikkelig frigivelse og oral suspension hos 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller ddI, er de hyppigst indberettede bivirkninger med relation til nevirapin, de samme som hos voksne.

Granulocytopeni sås oftere hos børn. I et ublindet klinisk studie (ACTG 180) blev granulocytopeni vurderet som lægemiddelrelateret hos 5/37 (13,5 %) af patienterne. I ACTG 245, et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, var forekomsten af alvorlig, lægemiddelrelateret granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Der er indberettet enkeltstående tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toksisk epidermal nekrolyse-overgangssyndrom i denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering af nevirapin. Der er rapporteret om tilfælde af overdosering af nevirapin med øjeblikkelig frigivelse i doser fra 800 til 6.000 mg/dag i op til 15 dage. Patienterne oplevede ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, insomni, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, vertigo, opkastning, stigning i transaminaser og vægttab. Alle disse bivirkninger fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

Der er indberettet ét tilfælde af massiv overdosering hos et nyfødt barn. Den indtagne dosis var 40 gange højere end den anbefalede dosis på 2 mg/kg/dag. Der blev set mild, isoleret neutropeni og hyperlaktatæmi, som forsvandt spontant inden for en uge uden kliniske komplikationer. Et år senere var barnets udvikling fortsat normal.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AG01.

Virkningsmekanisme

Nevirapin er en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI) af hiv-1. Nevirapin er en non-kompetitiv inhibitor af hiv-1-revers transkriptase, men har ikke nogen biologisk signifikant hæmmende effekt på hiv-2-revers transkriptase eller på eukaryotisk DNA-polymerase α, β, γ eller δ.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC50-værdi (koncentration, hvorved der opnås 50 % hæmning) på 63 nM mod et panel af gruppe M-hiv-1-isolater fra subtyperne A, B, C, D, F, G og H og de cirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG og CRF12\_BF, som replikerer i humane embryonale nyre 293-celler. I et panel med 2.923 kliniske isolater af hiv-1, primært af subtype B, var den gennemsnitlige EC50-værdi 90 nM. Der opnås lignende EC50-værdier, når den antivirale aktivitet af nevirapin bliver målt i perifere mononukleære blodceller, monocytderiverede makrofager eller lymfoblastoide cellelinjer. Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod hiv-1- eller hiv-2-isolater i gruppe O.

Nevirapin i kombination med efavirenz udviste en stærk antagonistisk anti-hiv-1-aktivitet *in vitro* (se pkt. 4.5) og var antagonistisk additiv med proteasehæmmeren ritonavir eller fusionshæmmeren enfuvirtid. Nevirapin udviste additiv synergistisk anti-hiv-1-aktivitet i kombination med proteasehæmmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir og tipranavir og NRTI'erne abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin. Nevirapins anti-hiv-1-aktivitet blev *in vitro* hæmmet af anti-HBV-lægemidlet adefovir og af anti-HCV-lægemidlet ribavirin. Nevirapins anti-hiv-1-aktivitet blev hæmmet *in vitro* af anti-HBV-lægemidlet adefovir og af anti-HCV-lægemidlet ribavirin.

Resistens

Hiv-1-isolater med reduceret følsomhed (100-250 gange) over for nevirapin forekommer i cellekultur.

Genotypeanalyse viste mutationer i hiv-1-RT-genet Y181C og/eller i genet V106A afhængigt af virusstammen og af selve cellelinjen. Tiden til udvikling af resistens over for nevirapin i cellekulturer blev ikke ændret, når selektionen omfattede nevirapin i kombination med adskillige andre NNRTI’er.

Genotypeanalyse af isolater fra antiretroviralnaive patienter, der havde oplevet virologisk svigt (n=71) med nevirapin administreret én gang dagligt (n=25) eller to gange dagligt (n=46) i kombination med lamivudin og stavudin i 48 uger, viste, at isolater fra 8/25 henholdsvis 23/46 patienter indeholdt en eller flere af følgende NNRTI-resistens-associerede substitutioner: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Der blev der foretaget genotypeanalyse på isolater fra de 86 antiretroviralnaive patienter, der udgik af VERxVE-studiet (1100.1486) på grund af virologisk svigt (rebound, delvist respons) eller en bivirkning, eller som havde forbigående øget virusbelastning i løbet af studiet. Analysen af disse prøver fra patienter, der fik nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt eller neviapin i depotform én gang dagligt i kombination med tenofovir og emtricitabin, viste, at isolater fra 50 patienter indeholdt resistensmutationer, der er forventelige med et nevirapin-baseret regime. Af disse 50 patienter udviklede 28 resistens over for efavirenz, og 39 udviklede resistens over for etravirin (den hyppigst opståede resistensmutation var Y181C). Der var ingen forskelle i forhold til doseringform (formulering med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt eller depotform én gang dagligt).

De observerede mutationer ved svigt var forventelige for et nevirapin-baseret regime. To nye substitutioner baseret på codoner, der tidligere er blevet forbundet med nevirapin-resistens, blev set: én patient med Y181I i den gruppe, der blev behandlet med nevirapin i depotform, og én patient med Y188N i den gruppe, der blev behandlet med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse; resistens over for nevirapin blev bekræftet ved hjælp af fænotype.

Krydsresistens

*In vitro* er der set hurtig udvikling af hiv-stammer, som er krydsresistente over for NNRTI’er. I tilfælde af virologisk svigt ved nevirapin-behandling kan der efterfølgende forventes krydsresistens til efavirenz. Afhængig af resultaterne af resistenstestning kan der efterfølgende anvendes et regime med etravirin. Krydsresistens mellem nevirapin og enten hiv-proteasehæmmere, hiv-integrasehæmmere eller hiv-fusionshæmmere er usandsynlig, fordi de involverede enzymmål er forskellige. På samme måde er potentialet for krydsresistens mellem nevirapin og NRTI’ lille, idet molekylerne har forskellige bindingssteder på revers transkriptase.

Kliniske resultater

Nevirapin er blevet evalueret hos både behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter.

Kliniske studier med depottabletter

Den kliniske virkning af nevirapin-depottabletter er baseret på 48 ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie med dobbeltdummy (VERxVE – studie 1100.1486) med behandlingsnaive patienter og på 24 ugers data fra et randomiseret, ublindet studie hos patienter, der overgik fra to nevirapin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt til nevirapin-depottabletter én gang dagligt (TRANxITION –studie 1100.1526).

*Behandlingsnaive patienter*

VERxVE (studie 1100.1486) er et fase III-studie, hvor behandlingsnaive patienter fik 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse én gang dagligt i 14 dage og derefter blev randomiseret til at få enten nevirapin 200 mg med øjebikkelig frigivelse to gange dagligt eller nevirapin 400 mg i depotform én gang dagligt. Alle patienter fik tenofovir + emtricitabin som baggrundsbehandling. Randomiseringen var stratificeret efter niveauet af hiv-1-rna ved screeningen (≤ 100.000 kopier/ml og > 100.000 kopier/ml). Udvalgte karakteristika for demografi og sygdom ved baseline er vist i tabel 1.

**Tabel 1: Karakteristika for demografi og sygdom ved baseline i studie 1100.1486**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Nevirapin med øjeblikkelig frigivelse**n=508\* | **Nevirapin i depotform**n=505 |
| **Køn**  |
| - Mænd  | 85 % | 85 % |
| - Kvinder  | 15 % | 15 % |
| **Race**  |
| - Hvid  | 74 % | 77 % |
| - Sort | 22 % | 19 % |
| - Asiatisk | 3 % | 3 % |
| - Andet\*\* | 1 % | 2 % |
| **Region** |
| - Nordamerika  | 30 % | 28 % |
| - Europa | 50 % | 51 % |
| - Latinamerika  | 10 % | 12 % |
| - Afrika  | 11 % | 10 % |
| **Plasma-hiv-1-rna (log10-kopier/ml) ved *baseline*** |
| - Gennemsnit (standardafvigelse)  | 4,7 (0,6) | 4,7 (0,7) |
| - < 100.000  | 66 % | 67 % |
| - > 100.000  | 34 % | 33 % |
| **CD4-tælling (celler/mm3) ved *baseline*** |
| - Gennemsnit (standardafvigelse)  | 228 (86) | 230 (81) |
| **HIV-1 undertype** |
| - B  | 71 % | 75 % |
| - Ikke-B  | 29 % | 24 % |

\* Omfatter 2 randomiserede patienter, som aldrig fik blindet lægemiddel.

\*\* Omfatter amerikanske indianere/first nation people fra Alaska og øboer fra Hawaii og Stillehavet.

I tabel 2 vises uge 48-resultaterne fra VERxVE-studiet (1100.1486). Disse resultater omfatter alle patienter, der blev randomiseret efter den 14-dages indledningsperiode med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse, og som fik mindst én dosis blindet lægemiddel.

**Tabel 2: Resultater ved uge 48 i studie 1100.1486\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Nevirapin med øjeblikkelig frigivelse****n=506** | **Nevirapin i depotform****n=505** |
| Virologisk respondent (hiv-1-rna < 50 kopier/ml)  | 75,9 % | 81,0 % |
| Virologisk svigt  | 5,9 % | 3,2 % |
| - Ikke på noget tidspunkt undertrykt til og med uge 48  | 2,6 % | 1,0 % |
| - Rebound  | 3,4 % | 2,2 % |
| Fik seponeret lægemidlet før uge 48  | 18,2 % | 15,8 % |
| - Død  | 0,6 % | 0,2 % |
| - Uønskede hændelser  | 8,3 % | 6,3 % |
| - Andet\*\*  | 9,3 % | 9,4 % |

\* Omfatter patienter, der efter randomisering fik mindst én dosis blindet lægemiddel. Patienter, der fik seponeret behandlingen i indledningsperioden er ikke inkluderet.

\*\* Omfatter tabt for opfølgning, tilbagetrækning af samtykke, manglende compliance, mangel på effekt, graviditet og andet.

Ved uge 48 var den gennemsnitlige ændring i CD4-celletallet i forhold til baseline henholdsvis 184 celler/mm3 og 197 celler/mm3 for de grupper, der fik henholdsvis nevirapin med øjeblikkelig frigivelse og nevirapin i depotform.

Tabel 3 viser resultaterne ved uge 48 i studie 1100.1486 (efter randomisering) efter virusbelastning ved baseline.

**Tabel 3: Resultaterne ved uge 48 i studie 1100.1486 efter virusbelastning ved baseline\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Antal med respons/samlet antal (%)** | **Forskel i %****(95% konfidensinterval)** |
|  | **Nevirapin med øjeblikkelig frigivelse** | **Nevirapin i depotform** |
| hiv-1-virusbelastnings-stratum ved *baseline* (kopier/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) |
| **Total**  | **384/506 (75,9 %)** | **409/505 (81,0 %)** | **4,9 (−0,1; 10,0)\*\*** |

\* Omfatter patienter, der efter randomisering fik mindst én dosis blindet lægemiddel. Patienter, der fik seponeret behandlingen i indledningsperioden, er ikke inkluderet.

\*\* Baseret på Cochran-statistik med kontinuitetskorrektion for beregning af varians.

Den samlede procentdel af behandlingsrespondenter i studie 1100.1486 (herunder indledningsfasen), uanset formulering, er 793/1.068 = 74,3 %. Inkluderet i 1.068 er 55 patienter, der stoppede behandlingen i indledningsfasen, og to randomiserede patienter, som aldrig blev behandlet med randomiseringsdosen. Tallet 793 er antallet af behandlingsrespondenter ved uge 48 (384 fra gruppen med øjeblikkelig frigivelse og 409 fra gruppen med depotform).

*Lipider, ændring i forhold til baseline*

Ændringer i fastende lipider i forhold til baseline er vist i tabel 4.

**Tabel 4: Lipidværdier ved baseline (screening) og uge 48 – studie 1100.1486**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Nevirapin med øjeblikkelig frigivelse** | **Nevirapin i depotform** |
|  | ***Baseline*****(gennem-snit)****n=503** | **Uge 48****(gennem-snit)****n=407** | **Ændring i procentpoint**\***n=406** | ***Baseline*****(gennemsnit)****n=505** | **Uge 48****(gennemsnit)****n=419** | **Ændring i procentpoint**\***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 |

\* Ændring i procentpoint er medianen af intraindividuelle ændringer i forhold til baseline for patienter med både baseline- og uge 48-værdier og ikke blot en simpel forskel mellem de gennemsnitlige baselineværdier og uge 48-værdierne.

*Patienter, der skifter fra nevirapin med øjeblikkelig frigivelse* *til nevirapin i depotform*

I fase III-studiet TRANxITION (studie 1100.1526) blev sikkerheden og den antivirale aktivitet hos patienter, der skiftede fra nevirapin med øjeblikkelig frigivelse til nevirapin i depotform evalueret. I dette ublindede studie blev 443 patienter, der allerede var på et antiviralt regime indeholdende 200 mg nevirapin med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt og havde hiv-1-rna < 50 kopier/ml, randomiseret i forholdet 2:1 til nevirapin 400 mg i depotform én gang dagligt eller nevirapin 200 mg med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt. Cirka halvdelen af patienterne fik tenofovir + emtricitabin som baggrundsbehandling, og resten af patienterne fik abacavirsulfat + lamivudin eller zidovudin + lamivudin. Cirka halvdelen af patienterne havde mindst 3 års forudgående behandling med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse før inkludering i studie 1100.1526.

24 uger efter randomiseringen i TRANxITION-studiet havde 92,6 % og 93,6 % af de patienter, der fik henholdsvis nevirapin 200 mg med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt og nevirapin 400 mg i depotform én gang dagligt, fortsat hiv-1-rna < 50 kopier/ml.

Pædiatrisk population

Resultatet af et 48-ugers sydafrikansk studie (BI1100.1368) bekræftede, at doserne på 4/7 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var veltolererede og effektive til behandling af antiretroviralnaive pædiatriske patienter. I uge 48 blev der set en markant forbedring i CD4+-celleprocenten hos begge doseringsgrupper. Desuden var begge doseringsregimer effektive til at nedsætte virusbelastningen. I dette 48-ugers studie blev der ikke set nogen uventede sikkerhedsfund i nogen af doseringsgrupperne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Nevirapins farmakokinetik er blevet undersøgt i et enkeltdosisstudie (studie 1100.1485) med nevirapin i depotform hos 17 raske frivillige. Nevirapins relative biotilgængelighed ved indgift af én 400 mg nevirapin-depottablet i forhold til to 200 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse, var ca. 75 %. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af nevirapin var 2.060 ng/ml, som blev målt gennemsnitligt 24,5 timer efter administration af 400 mg nevirapin-depottabletter.

Farmakokinetikken af nevirapin i depotform er også blevet undersøg i et farmakokinetisk flerdosisstudie (studie 1100.1489) hos 24 hiv-1-inficerede patienter, der skiftede fra kronisk behandling med nevirapin 200 mg med øjeblikkelig frigivelse til nevirapin i depotform. Nevirapins AUC0-24,ss og Cmin,ss målt efter 19 dages fastende dosering af nevirapin 400 mg depottabletter én gang dagligt, var henholdsvis ca. 80 % og 90 % af AUC0-24,ss og Cmin,ss målt ved dosering af nevirapin 200 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt. Den geometriske middelværdi for nevirapins Cmin,ss var 2.770 ng/ml.

Ved dosering af nevirapin i depotform sammen med et måltid med højt fedtindhold var AUC0-24,ss og Cmin,ss for nevirapin henholdsvis ca. 94 % og 98 % af AUC0-24,ss og Cmin,ss , ved dosering af nevirapintabletter med øjeblikkelig frigivelse. Forskellen i nevirapins farmakokinetik, når nevirapin-depottabletter indgives fastende over for ikke-fastende, betragtes ikke som klinisk relevant. Nevirapine "Medical Valley" depottabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Nogle patienter har rapporteret om, at der i fæces kan forekomme rester, der ligner hele tabletter. Hidtil har tilgængelige data ikke vist, at dette påvirker det terapeutiske respons.

Fordeling

Nevirapin er lipofilt og er essentielt ikke-ioniseret ved fysiologisk pH. Efter intravenøs administration hos raske voksne er fordelingsvolumen (Vdss) af nevirapin 1,21±0,09 l/kg, hvilket indikerer, at nevirapin fordeles bredt hos mennesker. Nevirapin passerer hurtigt placenta og går over i modermælken. Nevirapin er ca. 60 % bundet til plasmaproteiner i plasmakoncentrationsområdet 1-10 μg/ml. Nevirapinkoncentrationen i human cerebrospinalvæske (n=6) er 45 % (±5 %) af koncentrationen i plasma; denne ratio er tilnærmelsesvis lig med fraktionen, som ikke er bundet til plasmaprotein.

Biotransformation og elimination

*In vivo-*studier hos mennesker og *in vitro-*studier med humane levermikrosomer har vist, at nevirapin i høj grad biotransformeres via cytochrom P450 (oxidativ)-metabolisme til adskillige hydroxylerede metabolitter. *In vitro-*studier med humane levermikrosomer indikerer, at oxidativ metabolisme af nevirapin primært er medieret af cytochrom P450-isozymer fra CYP3A-familien, selvom andre isozymer kan have en sekundær rolle. I et massebalance/udskillelsesstudie med 8 raske, frivillige, mandlige forsøgspersoner, som blev behandlet indtil *steady state* med nevirapin 200 mg 2 gange dagligt efterfulgt af en enkelt dosis på 50 mg 14C-nevirapin blev cirka 91,4±10,5 % af den radioaktivt mærkede dosis genfundet i urinen (81,3±11,1 %), hvilket repræsenterer den primære udskillelsesvej sammenlignet med fæces (10,1±1,5 %). Mere end 80 % af radioaktiviteten i urinen består af glucuronidkonjugater af hydroxylerede metabolitter. Cytochrom P450-metabolisme, glukuronidkonjugering og udskillelse af glukuronidmetabolitter i urinen udgør således den primære biotransformations- og eliminationsvej hos mennesket. Kun en lille fraktion (< 5 %) af radioaktiviteten i urinen (repræsenterende < 3 % af den totale dosis) består af moderstoffet; derfor spiller den renale udskillelse en mindre rolle i eliminationen af moderstoffet.

Nevirapin har vist sig at inducere leverens cytokrom P450-metaboliske enzymer. Farmakokinetikken af autoinduktionen karakteriseres ved en stigning på cirka 1,5-2 gange i den tilsyneladende orale clearance af nevirapin, når behandling fortsættes fra en enkeltdosis til 2-4 ugers behandling med 200-400 mg dagligt. Autoinduktion resulterer tillige i et tilsvarende fald i terminalfasehalveringstiden for nevirapin i plasma fra ca. 45 timer (enkeltdosis) til ca. 25-30 timer efter en gentagen dosering af 200-400 mg/dag.

*Nedsat nyrefunktion:* Enkeltdosis-farmakokinetikken for nevirapin med øjeblikkelig frigivelse er blevet sammenlignet hos 23 patienter med enten let (50 ≤ CLcr < 80 ml/min), moderat (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CLcr < 30 ml/min) eller dialysekrævende nyreinsufficiens eller end-stage nyresygdom (ESRD), og 8 patienter med normal nyrefunktion (CLcr > 80 ml/min). Nedsat nyrefunktion (let, moderat og svær) resulterede ikke i signifikante forandringer i nevirapins farmakokinetik.

Hos patienter med dialysekrævende ESRD blev der imidlertid set en reduktion på 43,5 % i nevirapins AUC over en eksponeringsperiode på 1 uge. Der var også akkumulering af nevirapin-hydroxy-metabolitter i plasma. Resultatet tyder på, at en ekstra 200 mg-tablet med øjeblikkelig frigivelse hos voksne efter hver dialysebehandling kan opveje effekten af dialyse på nevirapin-clearance. Ellers kræver patienter med CLcr ≥ 20 ml/min ikke justering i nevirapindoseringen. Hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som aktuelt er i dialysebehandling, anbefales det, at patienterne får en yderligere dosis på 50 % af døgndosis af nevirapin i form af oral suspension eller tabletter med øjeblikkelig frigivelse efter hver dialysebehandling, hvilket skulle afhjælpe effekten af dialyse på nevirapin-clearance. Nevirapin-depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og der bør derfor anvendes nevirapin med øjeblikkelig frigivelse.

*Nedsat leverfunktion:* Et *steady state-*studie blev udført for at sammenligne 46 patienter med let (n=17; Ishak-score 1-2),

moderat (n=20; Ishak-score 3-4),

eller svær (n=9; Ishak-score 5-6, Child-Pugh A hos 8 patienter, for 1 var Child Pugh-score ikke anvendelig) leverfibrose som målestok for hepatisk dysfunktion.

Patienterne havde fået antiretroviral behandling inkluderende nevirapin 200 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse to gange dagligt i mindst 6 uger inden farmakokinetisk prøveindhentning og en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 3,4 år. I dette studie var nevirapins og de fem oxidative metabolitters farmakokinetik efter gentagen dosering ikke ændret.

Dog havde ca. 15 % af patienterne med hepatisk fibrose en dalkoncentration af nevirapin over 9.000 ng/ml (dobbelt så høj som den sædvanlige gennemsnitlige dalkoncentration). Patienter med nedsat leverfunktion bør monitoreres nøje for lægemiddelinduceret toksicitet.

I et enkeltdosis-farmakokinetisk studie med nevirapin 200 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse hos hiv-negative patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), blev der set en signifikant forøgelse af nevirapin-AUC hos en Child-Pugh B-patient med ascites. Dette tyder på, at patienter med forværring af leverfunktionen og ascites risikerer akkumulering af nevirapin i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapin inducerer sin egen metabolisme ved gentagen dosering, afspejler dette enkeltdosisstudie ikke nødvendigvis indvirkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken ved gentagen dosering (se pkt. 4.4). Nevirapine "Medical Valley" depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og der bør anvendes nevirapin med øjeblikkelig frigivelse.

*Køn*

I det multinationale 2NN-studie med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse blev der gennemført et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf de 391 var kvinder. Nevirapin-clearance var 13,8 % lavere hos kvinder end hos mænd. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant. Eftersom hverken legemsvægt eller Body Mass Index (BMI) havde indflydelse på clearance af nevirapin, kan forskellen mellem kønnene ikke forklares med kropsstørrelse.

Indvirkningen af køn på farmakokinetikken af nevirapin i depotform blev undersøgt i studie 1100.1486. Der var en tendens til, at kvindelige patienter havde højere (ca. 20-30 %) dalkoncentration, både i behandlingsgruppen med nevirapin i depotform og i gruppen med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse.

*Ældre*

Nevirapins farmakokinetik hos hiv-1-inficerede voksne synes ikke at ændres med alderen (interval 18-68 år). Nevirapin er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter over 65 år. Sorte patienter (n=80/gruppe) i studie 1100.1486 havde ca. 30 % højere dalkoncentrationer end kaukasiske patienter (250-325 patienter/gruppe) med nevirapin med øjeblikkelig frigivelse såvel som med nevirapin i depotform over 48 ugers behandling med 400 mg/dag.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske data for nevirapin er baseret på to store kilder: et 48-ugers pædiatrisk studie i Sydafrika (BI 1100.1368) med 123 hiv-1 positive, antiretroviral-naive patienter i alderen 3 måneder til 16 år og en samlet analyse af fem protokoller fra *Paediatric AIDS Clinical Trials Group* (PACTG), der omfatter 495 patienter i alderen 14 dage til 19 år.

Farmakokinetiske data fra 33 patienter (aldersinterval 0,77-13,7 år) i den intensive prøvegruppe viste, at nevirapins clearance øgedes med alderen i takt med, at legemsoverfladearealet blev større. Dosering af nevirapin 150 mg/m² to gange dagligt (efter en to-ugers indledningsperiode med 150 mg/m² én gang dagligt) medførte en geometrisk middelværdi eller middelværdi af nevirapins dalkoncentration på 4-6 μg/ml (som tilstræbt på baggrund af voksendata). Desuden var de observerede nevirapin-dalkoncentrationer sammenlignelige med de to metoder.

Den samlede analyse af protokol 245, 356, 366, 377 og 403 fra *Paediatric AIDS Clinical Trials Group* (PACTG) tillod evaluering at pædiatriske patienter under 3 måneder (n=17) i disse PACTG-studier. Plasmakoncentrationen af nevirapin var inden for det område, som er set hos voksne og den resterende pædiatriske population, men var mere variabel imellem patienterne, især dem på to måneder.

I studie 1100.1518 undersøgtes farmakokinetikken af nevirapin i depotform. 85 patienter (3 til < 18 år) fik vægt- eller legemsoverfladearealjusteret nevirapin med øjeblikkelig frigivelse i mindst 18 uger og skiftede derefter over til nevirapin-depottabletter (2 x 100 mg, 3 x 100 mg eller 1 x 400 mg én gang dagligt) i kombination med andre antiretrovirale midler i 10 dage. Den geometriske middelværdi-ratio for nevirapin i depotform i forhold til nevirapin med øjeblikkelig frigivelse var ~90 % for Cmin,ss og for AUCss med 90 % konfidensintervaller inden for 80 %-125 %; ratio for Cmax,ss var lavere og konsistent med en depotformulering én gang dagligt. Den geometriske middelværdi for dalkoncentrationen af nevirapin i depotform i plasma ved *steady state* var henholdsvis 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml og 5.350 ng/ml i aldersgrupperne 3 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år. Samlet set var eksponeringen hos børn den samme som hos voksne, der fik nevirapin i depotform, i studie 1100.1486.

Enkeltdosis-, parallelgruppe-, biotilgængelighedsstudier (studie 1100.1517 og 1100.1531) viste, at nevirapin 50 mg og 100 mg depottabletter havde depotkarakteristika i form af forlænget absorption og lavere maksimumkoncentrationer i lighed med, hvad der blev fundet ved sammenligning af 400 mg depottabletter og 200 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt genotoksicitet. I karcinogenicitetsstudier inducerer nevirapin hepatiske tumorer i rotter og mus. Disse fund er højst sandsynligt relateret til nevirapins stærke leverenzym-induktion og ikke en genotoksisk virkningsmåde

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

HDPE-beholder: skal anvendes senest 30 dage efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af polyvinylchlorid (PVC)/aluminiumsfolie. Kartoner med 30, 90 eller 180 (2 pakninger à 90) depottabletter.

eller

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret låg af plast og forsegling.

Beholderen indeholder 30 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62203

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. juni 2023