

 **2. juli 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nevirapine "Mylan", depottabletter**

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

 30718

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Nevirapine "Mylan"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En 400 mg depottablet indeholder 398 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

En hvid til råhvid, oval depottablet, ca. 19 mm lang og 9 mm bred, præget med M på den ene side og N403 på den anden side. Depottabletten må ikke brækkes over.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nevirapine "Mylan" er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af hiv-1 smittede voksne, unge og børn på tre år og derover, som kan sluge tabletter (se pkt. 4.2).

Depottabletter er ikke egnede til en 4-dages optrapningsperiode for patienter, der starter i nevirapin-behandling. Andre nevirapin formuleringer, såsom tabletter eller oral suspension, bør benyttes (se pkt. 4.2).

Hovedparten af erfaringen med nevirapin er i kombinationen med nukleosid reverse transkriptasehæmmere. Valg af anden behandling efter ophør af Nevirapine "Mylan" bør baseres på klinisk erfaring og test af resistens (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Nevirapine "Mylan" bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis nevirapin hos patienter, der får initieret nevirapin-behandling, er én tablet 200 mg med umiddelbar frigivelse dagligt i de første 14 dage (denne optrapningsperiode bør benyttes, 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 tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse to gange dagligt:

Patienter, der allerede får nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler, kan skifte over til Nevirapine "Mylan" 400 mg depottabletter én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler uden en optrapningsperiode med nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse.

Nevirapine "Mylan" 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

Nevirapine "Mylan" 400 mg depottabletter kan, som anført for pædiatrisk dosisanbefaling, også tages af børn efter doseringsplanen for 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 højere i henhold til Mosteller-formlen

Til pædiatriske patienter på 3 år og ældre findes 100 mg depottabletter.

Børn under 3 år

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

Til patienter under 3 år og alle andre aldersgrupper findes en oral suspension med umiddelbar udløsning (se det pågældende produktresumé).

Overvejelser i forbindelse med fastsættelse af dosis

Den samlede daglige dosis på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen må ikke overstige 400 mg for nogen af patienterne. Patienterne skal have at vide, at det er nødvendigt at tage Nevirapine "Mylan" hver dag som ordineret.

Patienter, som udvikler udslæt under den 14-dages optrapningsperiode med 200 mg dagligt, må ikke få initieret behandlingen med Nevirapine "Mylan" depottabletter, før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). Doseringsregimenet for optrapningsperioden af nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse én gang dagligt bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksponering og resistens. I stedet bør anden medicinsk behandling vælges.

Patienter, som afbryder behandling med nevirapin i mere end 7 dage, bør genstarte det anbefalede doseringsregimen med en 2 ugers optrapningsperiode med nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse.

Der er bivirkninger, som kræver afbrydelse af nevirapin-behandlingen (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Nevirapin har ikke været afprøvet på patienter over 65 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales, at voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som har behov for dialyse, får en ekstra dosis nevirapin 200 mg efter hver dialysebehandling. Ingen dosisjustering til 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 oral suspension eller 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse svarende til 50 % af den anbefalede daglige dosis nevirapin oral suspension eller 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse for at afhjælpe effekten af dialyse på nevirapin-*clearance*. Nevirapin depottabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse bør benyttes.

*Nedsat leverfunktion*

Nevirapin bør ikke bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Ingen dosisjustering til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Nevirapin depottabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse bør benyttes.

Administration

Depottabletterne skal tages med væske og må ikke knuses eller tygges. Nevirapine "Mylan" 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 krævet pga. alvorligt udslæt, udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer, overfølsomhedsreaktioner eller klinisk hepatitis pga. nevirapin.

Patienter med svær hepatisk insufficiens (Child-Pugh C) eller der forud for behandling har ASAT eller ALAT > 5 ULN før *baseline* ASAT/ALAT er stabiliseret < 5 ULN.

Genadministration til patienter, som tidligere havde ASAT eller ALAT > 5 ULN under nevirapin-behandling og havde tilbagevenden af leverfunktionsabnormaliteter efter genadministration af nevirapin (se pkt. 4.4).

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nevirapin bør kun anvendes sammen med mindst to andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1).

Nevirapin 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)) eller 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 kvinder og > 400 celler/mm3 for mænd) ved initiering af nevirapin-behandling, og som har et detekterbart plasmaniveau af hiv-1-rna – dvs. ≥ 50 kopier/ml - har en højere risiko for leverpåvirkninger. 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 højere, skal nevirapin ikke initieres hos kvinder med CD4-celletal større end 250 celler/mm3 eller hos mænd med CD4-celletal større end 400 celler/mm3, som har detekterbar hiv-1-rna i plasma, medmindre fordelene opvejer risiciene.****I nogle tilfælde er leverbeskadigelse blevet forværret på trods af behandlingsstop. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på hepatitis, svært hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner, skal stoppe nevirapin-behandling og søge lægehjælp omgående. Behandling 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 optrapningsperiode (se pkt. 4.2).** |

Hudreaktioner

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, inkl. letale tilfælde, er forekommet hos patienter behandlet 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 andre organpåvirkninger. Patienter bør monitoreres intensivt de første 18 uger af behandlingen. Patienter skal monitoreres tæt hvis et isoleret tilfælde af udslæt opstår. Nevirapin skal seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler et alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer (såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, konjunktivitis, ødemer i ansigt, muskel- eller ledsmerter eller generel utilpashed) inkluderende Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Nevirapin bør seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler overfølsomhedsreaktioner (karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt) (se pkt. 4.4)

Administration af nevirapin i højere doser end anbefalet kan forøge frekvensen 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 nevirapin-behandling.

Samtidig brug af prednison (40 mg/dag i de første 14 dage af administrationen af nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse) har vist sig ikke at nedsætte tilfældene af nevirapin-associeret udslæt, og kan være associeret med en stigning i tilfælde og alvorlighed af udslæt under de første 6 uger af nevirapin-behandlingen.

Nogle risikofaktorer for at udvikle alvorlige kutane reaktioner er blevet identificeret og inkluderer undladelse i at følge den anbefalede 200 mg optrapningsdosis i løbet af optrapningsperioden og en lang forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. Kvinder synes at have en større risiko end mænd for udvikling af udslæt, hvad enten de får behandling indeholdende nevirapin eller ej.

Patienter bør underrettes om, at en alvorlig toksicitet ved nevirapin er udslæt. De skal anbefales at informere deres læge straks angående enhver form for udslæt og undgå forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. Hovedparten af udslæt i forbindelse med nevirapin opstår inden for de første 6 uger efter behandlingsstart. Derfor skal patienterne monitoreres omhyggeligt for opståen af udslæt i denne periode.

Patienterne skal instrueres i, at de ikke må starte med Nevirapine "Mylan" depottabletter, før et eventuelt udslæt opstået i den 14-dages optrapningsperiode med nevirapin med umiddelbar frigivelse, er forsvundet. Én gang daglig-dosis med nevirapin tabletter 200 mg bør højst administreres i 28 dage, da der ellers er risiko for undereksponering og resistens og en alternativ medicinsk behandling bør vælges.

|  |
| --- |
| **Patienter, der oplever alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, konjunktivitis, ødemer i ansigt, muskel- og ledsmerter eller generelt ubehag, skal ophøre med lægemidlet og omgående søge lægehjælp. Disse patienter må ikke genstartes på nevirapin.****Hvis patienter udvikler et udslæt, der kan være forbundet med nevirapin, bør der udføres leverfunktionstests. Nevirapin bør permanent seponeres hos patienter med moderate til svære stigninger (ASAT eller ALAT > 5 ULN).****Hvis overfølsomhedsreaktioner opstår, karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt organpåvirkning, 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 behandlet med nevirapin. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver nøje overvågning. Risikoen for hepatiske bivirkninger er størst i de første 6 uger af behandlingen. Risikoen fortsætter dog udover denne periode og overvågning med hyppige intervaller bør fortsættes under behandlingen.

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

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

Behandlingsnaive kvindelige patienter og behandlingsnaive patienter med høje CD4-celletal ved initiering af behandling med nevirapin har en højere risiko for leverpåvirkninger. I en retrospektiv analyse af poolede kliniske studier med nevirapin tabletter med umiddelbar 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 et højere CD4-celletal ved behandlingsstart med nevirapin havde en større risiko for symptomatisk leverpåvirkning under nevirapin-behandling. Især patienter med et hiv-1 viralt plasmaniveau på 50 kopier/ml eller flere 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 niveauer, er ikke set hos patienter med en udetekterbar viral belastning i plasma – dvs. < 50 kopier/ml.

Patienterne bør underrettes om, at leverreaktioner er en alvorlig toksicitet ved nevirapin som kræver en tæt monitorering i de første 18 uger. De skal informeres om, at hvis de oplever symptomer, der tyder på hepatitis, skal de straks stoppe med nevirapin og omgående søge lægehjælp som bør omfatte leverfunktionstest.

Levermonitorering

Før behandlingen med nevirapin igangsættes samt med passende mellemrum undervejs i behandlingen, skal der udføres biokemiske tests herunder test af leverfunktion.

Unormale leverfunktionstests har været rapporteret med nevirapin, nogle i de første få uger af behandlingen.

Asymptomatiske elevationer af leverenzymer beskrives ofte og er ikke en nødvendigvis en kontraindikation ved brugen af nevirapin. Asymptomatiske GGT-elevationer er ikke en kontraindikation for fortsat behandling.

Monitorering af levertests bør foretages hver anden uge i løbet af de første 2 måneder af behandlingen, efter 3 måneders behandling og derefter regelmæssigt. Levertestmonitorering foretages, hvis patienten oplever tegn eller symptomer, der tyder på hepatitis og/eller overfølsomhed.

Monitoreringsplanen påvirkes ikke af, at patienten skifter fra nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt til Nevirapine "Mylan" depottabletter én gang dagligt.

Hvis ASAT eller ALAT ≥ 2,5 ULN før eller under behandling må levertests monitorers oftere ved regelmæssige kontrol besøg. Nevirapin må ikke gives til patienter med ASAT eller ALAT > 5 ULN før *baseline* ASAT/ALAT er stabiliseret < 5 ULN (se pkt. 4.3).

|  |
| --- |
| Læger og patienter skal være vagtsomme over for prodromale tegn eller fund, der antyder hepatitis, såsom anoreksi, kvalme, gulsot, bilirubinuri, akolisk fæces, hepatomegali eller leverømhed. Patienterne skal søge lægehjælp omgående, hvis ovenstående opstår.**Hvis ASAT eller ALAT stiger til > 5 ULN under behandling, bør nevirapin straks seponeres. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til *baseline*-værdier, og hvis patienten ikke har nogen kliniske tegn eller symptomer på hepatitis, udslæt eller andre symptomer eller fund, der tyder på organpåvirkning, er det muligt at genintroducere nevirapin efter en individuel patientvurdering, med en startdosis én gang dagligt i 14 dage af nevirapin tabletter 200 mg efterfulgt af Nevirapine "Mylan" depottabletter én gang dagligt. I disse tilfælde er oftere levermonitorering påkrævet. Hvis abnormaliteter i leverfunktionen genopstår, bør nevirapin seponeres permanent.****Hvis klinisk hepatitis opstår, karakteriseret ved anoreksi, kvalme, opkastning, icterus OG laboratoriefund (såsom moderat eller alvorlig abnormaliteter ved leverfunktionstests (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Nevirapine "Mylan" må ikke genadministreres til patienter, hvor en seponering af nevirapin har været begrundet i klinisk hepatitis.** |

Leversygdom

Nevirapins sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med betydende underliggende leversygdomme. Nevirapine "Mylan" er kontraindiceret hos patienter med alvorlig hepatisk insufficiens (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater antyder, at man bør udvise forsigtighed med at ordinere nevirapin til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsbehandling, er i en højere risiko for alvorlige og potentielle letale hepatiske bivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C vær venlig også at se efter i den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Patienter med før-eksisterende leverfunktionssvigt inklusive kronisk aktiv hepatitis har en højere risiko for leverfunktions abnormaliteter under antiretroviral kombinations­behandling og bør monitoreres ifølge standard i praksis. Hvis der er bevis for forværring af leversygdom hos disse patienter bør afbrydelse af eller ophør med behandlingen overvejes.

Andre advarsler

Post-eksponerings-profylakse: Alvorlig hepatotoksicitet, inkl. leversvigt påkrævende transplantation, er blevet rapporteret hos ikke hiv-smittede personer, som fik multiple doser af nevirapin depottabletter i forbindelse med post-eksponerings-profylakse (PEP), en ikke godkendt anvendelse. Brugen af nevirapin depottabletter er ikke blevet evalueret ved et specifikt studie på PEP, specielt med henblik på behandlingsvarighed, og frarådes derfor kraftigt.

Kombinationsbehandling med nevirapin er ikke en helbredende behandling af patienter smittet med hiv-1; nogle patienter kan fortsat udvikle sygdom i forbindelse med hiv-1 infektion, inkl. opportunistiske infektioner.

Hormonel kontraceptiva, bortset fra depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) bør ikke bruges som eneste antikonception af kvinder, som tager nevirapin, 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, når der samtidig behandles 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 relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal 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. Det er ikke vist, at nevirapin forårsager forstyrrelser i blodglucose.

Osteonekrose: Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hivsygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) 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 påbegyndelsen 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 mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Rifampicin og nevirapin bør ikke anvendes samtidigt i henhold til tilgængelige farmakokinetiske data. Desuden anbefales det ikke at tage nevirapin 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 lav-dosis ritonavir) (se pkt. 4.5).

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

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. Hvis patienter rapporterer om en sådan forekomst, bør det sikres, at det terapeutiske respons ikke er påvirket.

Nevirapine Mylan indeholder lactose og natrium

Nevirapine Mylan depottabletter indeholder 398 mg lactose pr. maksimale anbefalede daglige dosis. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Interaktionsdata er fra nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse, men forventes at gælde for alle doseringsformer.

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

Plasmakoncentrationen for lægemidler, der metaboliseres via disse enzymsystemer kan eventuelt være nedsat, når de samtidig gives med nevirapin. Den terapeutiske virkning af stoffer, der metaboliseres af P450, bør derfor monitoreres nøje ved co-administration med nevirapin.

Absorptionen af nevirapin er ikke påvirket af fødeindtagelse, antacida eller lægemidler, der indeholder en basisk buffer.

Interaktionsdata er angivet som en geometrisk gennemsnitsværdi med et 90 % konfidensinterval (90 % CI) når disse data er tilgængelige. ND = non-detekterbar, ↑ = øget, ↓ = Formindsket, ↔ = Ingen effekt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemidler efter terapeutiske områder** | **Interaktion** | **Anbefalinger ved co-administration med Nevirapine "Mylan"** |
| **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 nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Emtricitabin | Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP 450-enzymer | Nevirapin og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Abacavir | Abacavir hæmmer ikke CYP 450-isoformer i humane levermikrosomer. | Nevirapin og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt  | Ingen forandringer af lamivudins tilsyneladende *clearance* og fordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudin-*clearance*. | Lamivudin og nevirapin 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 plasmakoncentrationen tilsyneladende uændret. | Stavudin og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tenofovir 300 mg 4 gange dagligt  | Tenofovir plasmakoncentrationer forbliver uændret ved co-administration med nevirapin.Nevirapins plasmakoncentrationer blev ikke ændret ved samtidig administration af tenofovir. | Tenofovir og nevirapin 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 nevirapin 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 højere doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv-sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. Hæmatologiske parametre skal monitoreres nøje hos disse patienter. |
| ***NNRTI’er*** |
| Efavirenz 600 mg 4 gange 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 nevirapin anbefales ikke (se pkt. 4.4) på grund af additiv toksicitet og ingen fordele med hensyn til virkning i forhold til det enkelte NNRTI alene (for resultaterne fra 2NN-studiet, se pkt. 5.1).  |
| Etravirin | Samtidig brug af etravirin og nevirapin kan medføre et signifikant fald i plasmakoncentrationen og tab af terapeutisk effekt af etravirin. | Det anbefales ikke at co-administrere nevirapin og NNRTI (se pkt. 4.4). |
| Rilpivirin | Interaktion er ikke undersøgt. | Det anbefales ikke at co-administrere nevirapin og NNRTI (se pkt. 4.4). |
| ***PI’er*** |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 4 gange dagligt 400/100 mg 4 gange 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 nevirapin (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 1400 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 nevirapin, 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 nevirapin 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)  | En dosisøgning af lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) 2 gange dagligt eller 500/125 mg (5 tabletter á 100/25 mg) 2 gange dagligt i kombination med nevirapin indtaget sammen med mad anbefales.Dosisjustering for nevirapin er ikke påkrævet når der co-administreres med 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 nevirapin, specielt hos patienter, hvor der er mistanke om en 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 giver ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationen af nevirapin. | Ritonavir og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Saquinavir/ritonavir  | De begrænsede data, der er tilgængelige for saquinavir soft gel kapslen boosted med ritonavir, indikerer ingen klinisk signifikante interaktioner mellem saquinavir boosted med ritonavir og nevirapin. | Saquinavir/ritonavir og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2 gange dagligt  | Der er ikke udført specifikke lægemiddel interaktionsstudier.De begrænsede data fra et fase IIa- studie hos hiv-patienter har vist en 20 % reduktion af TPV Cmin, der ikke var klinisk signifikant. | Tipranavir og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| **FUSIONSHÆMMERE**  |
| Enfuvirtid  | På grund af metaboliseringsvejen forventes ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem enfuvirtid og nevirapin. | Enfuvirtid og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Maraviroc 300 mg 4 gange 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 nevirapin 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 nevirapin og cobicistat. | Co-administration af nevirapin 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 nevirapin 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 plasmakoncentrationen af 14-OH metabolit var øget. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin, bør overvejes, da clarithromycins aktive metabolit har en reduceret virkning over for *Mycobacterium avium-intracellulær kompleks*. Det anbefales, at leverfunktionen monitoreres tæt. |
| Rifabutin 150 eller 300 mg 4 gange 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 en klinisk ikke relevant 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 nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering. Dog kan nogle patienter på grund af stor individuel 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 4 gange 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 ↓ 050 sammenlignet med historiske kontroller.  | Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og nevirapin (se pkt. 4.4). Ved behandling af patienter, der er smittet med tuberkulose, som samtidig får nevirapin, bør anvendelsen af rifabutin overvejes i stedet for. |
| **SVAMPEMIDLER**  |
| Fluconazol200 mg 4 gange 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 af nevirapin, bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienten bør monitoreres nøje. |
| Itraconazol200 mg 4 gange 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. |
| Ketoconazol400 mg 4 gange 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 nevirapin (se pkt. 4.4).  |
| **ANTIVIRALE MIDLER TIL KRONISK HEPATITIS B OG C** |
| Adefovir  | Resultater fra *in vitro* studier viste en svag antagonisme fra adefovir på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke en reduceret effekt. Adefovir påvirkede ingen af de almindelige CYP-isoformer, som er involveret i human lægemiddelmetabolisering, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Adefovir og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Entecavir  | Entecavir er ikke substrat, inductor eller hæmmer af cytochrom P450 (CYP450) enzymer. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Entecavir og nevirapin 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 nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Ribavirin  | Resultater fra in vitro studier viste en svag antagonisme fra ribavirin på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke reduceret effekt. Ribavirin hæmmer ikke CYP-P450 enzymer, og fra toksicitetesstudier er der ingen tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymer. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion | Ribavirin og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Telbivudin | Telbivudin er ikke substrat, inducer eller hæmmer af CYP-P450 enzymsystemet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Telbivudin og nevirapin kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| **ANTACIDA** |
| Cimetidin | Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidins PK-paramentre er observeret. Nevirapin Cmin ↑ 1,07  | Cimetidin og nevirapin 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** |
| Depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) 150 mg hver 3. måned  | DMPA AUC ↔ DMPA Cmin ↔ DMPA Cmax ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin Cmax ↑ 1,20  | Co-administration med nevirapin ændrede ikke DMPA’s suppression af ovulation. DMPA og nevirapin 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)  | Oral hormonel anticonception bør ikke anvendes, som den eneste svangerskabsforebyggende metode hos kvinder, der behandles med nevirapin (se pkt. 4.4). I forhold til sikkerhed og virkning for nevirapin-behandlede patienter er der ikke fastlagt doser for hormonel antikonception (oral eller anden administration) ud over DMPA. |
| Norethindron (NET) 1,0 mg 4 gange 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)  | Methadon-behandlede patienter, som skal begynde nevirapin-behandling, bør monitoreres for abstinenssymptomer og efterfølgende have methadone-dosis justeret afhængigt af disse. |
| **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. | Naturlægemidler indeholdende perikon og nevirapin må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender perikon, skal serumniveauet for nevirapin kontrolleres samt, hvis muligt, også virusniveauer. Behandling med perikon bør samtidig stoppes. Nevirapin-niveauet kan stige ved ophør med perikon. Nevirapin dosering skal muligvis justeres. Den inducerede virkning kan fortsætte i mindst 2 uger efter ophør af behandling med perikon. |

*Anden information:*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention til mænd og kvinder

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

Graviditet

De data, der er tilgængelige for gravide, tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Indtil videre er der ingen øvrige relevante epidemiologiske data tilgængelige. Der har ingen observerbar teratogenicitet været i reproduktionsstudier, hvori der indgik drægtige rotter og kaniner. Der findes ingen fyldestgørende, gennemkontrollerede studier, hvori der indgår gravide. Forsigtighed bør udvises ved ordinering af nevirapin til gravide kvinder (se pkt. 4.4). Da hepatotoksicitet er hyppigere hos kvinder med et CD4-celletal over 250 celler/mm³, med detekterbar hiv-1-RNA i plasma (50 kopier/ml eller flere), bør dette forhold tages i betragtning ved beslutning om behandling (se pkt. 4.4). Der er ikke tilstrækkelig evidens til at fastslå, om den manglende øgede risiko for toksicitet, der ses hos tidligere behandlede kvinder, der starter nevirapin-behandling med en ikke detekterbar viral belastning (hiv-1 i plasma mindre end 50 kopier/ml) og CD4-celletal over 250 celler/mm³, også gælder for gravide, da gravide var ekskluderet i de randomiseret studier, og de var tillige underrepræsenteret i kohorte-studier såvel som i meta-analyser.

Amning

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

Fertilitet

I reproduktionstoksikologiske studier fandt man tilfælde af nedsat fertilitet hos rotter.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Patienter skal informeres om, at træthed kan optræde som en bivirkning ved nevirapin-behandlingen. Forsigtighed tilrådes derfor ved færdsel i trafikken eller ved betjening af maskiner. Hvis patienter oplever træthed, skal de afstå fra at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til behandling med nevirapin depottabletter hos behandlingsnaive patienter (inklusive optrapningsperiode med tabletter) i det kliniske studie 1100.1486 (VERxVE) var udslæt, kvalme, leverfunktionstests uden for normalområdet, hovedpine, træthed, hepatitis, abdominalsmerter, diarré og feber. Der er ingen nye bivirkninger for nevirapin depottabletter, som ikke tidligere er identificeret for nevirapin tabletter og oral suspension.

|  |
| --- |
| **Postmarketing-erfaring har vist, at de alvorligste bivirkninger er Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, alvorlig hepatitis/leversvigt, og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, karakteriseret ved udslæt med symptomer, såsom feber, artralgi, myalgi, lympadenopati samt organpåvirkning, 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 indgivelsen af nevirapin depottabletter, er blevet rapporteret. De anførte hyppigheder er baseret på incidensrater for bivirkninger observeret hos patienter, der fik hhv. nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse (optrapningsfase, tabel 1) og nevirapin depottabletter (randomiseret/vedligeholdelse, tabel 2) i det kliniske studie 1100.1486, hvor 1.068 patienter blev behandlet med nevirapin og tenofovir/emtricitabin som tillægsbehandling.

Hyppighed 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: Optrapningsfase med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse** |
| ***Blod og lymfesystem*** |
| Ikke almindelig  | Granulocytopeni |
| Sjælden  | Anæmi  |
| ***Immunsystemet*** |
| Ikke almindelig  | Overfølsomhed (inkl. anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria), lægemiddelforårsaget udslæt 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 hepatoksicitet) (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  | Artralgi, myalgi  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Almindelig  | Træthed, pyreksi  |
| ***Undersøgelser*** |  |
| Ikke almindelig  | Unormale leverfunktionstests (forhøjet alanin aminotransferase; forhøjede transaminaser; forhøjet aspartat aminotransferase; forhøjet gammaglutamyltransferase; forhøjet hepatisk enzym; hypertransaminasaemi), nedsat phosphat 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), lægemiddelforårsaget udslæt 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 subkutant 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  | Artralgi, myalgi  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Almindelig | Træthed |
| Ikke almindelig  | Feber  |
| ***Undersøgelser*** |
| Almindelig  | Unormale leverfunktionstests (forhøjet alanin aminotransferase; forhøjede transaminaser; forhøjet aspartat aminotransferase; forhøjet gammaglutamyltransferase; forhøjet hepatisk enzym; hypertransaminasaemi), nedsat phosphat i blodet; forhøjet blodtryk |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i andre nevirapin undersøgelser eller ved postmarketing overvågning, men er ikke observeret i det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486.

Granulocytopeni, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal), urticaria, nedsat fosfor i blodet og øget blodtryk forekom ikke under optrapningsfasen med nevirapin med øjeblikkelig udløsning i studie 1100.1486. Derfor blev hyppigheden estimeret statistisk udfra det totale antal patienter, der blev behandlet med hurtigt udløst nevirapin i optrapningsfasen af det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486 (n = 1.068).

Ligeledes blev anæmi, granulocytopeni, anafylaktisk reaktion, gulsot, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være letal), angioødem, nedsat fosfor i blodet og forhøjet blodtryk ikke set under vedligeholdelsesfasen med nevirapin depottabletter i studie 1100.1486 og hyppigheden blev estimeret statistisk udfra det totale antal patienter, der blev behandlet med depottabletter i vedligeholdelsesfasen af det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486 (n = 505).

*Metaboliske parametre*

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

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med metaboliske abnormiteter såsom hypertriglyceridæmi, hypercholesterolæmi, insulinresistens, hyperglykæmi og hyperlactatæmi (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger har været rapporteret, 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 vil 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.

*Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) 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 mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ikke kendt (se pkt. 4.4).

*Hud og subkutant væv*

Den almindeligste kliniske toksicitet ved nevirapin er udslæt. Udslæt er ofte 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 selvstændigt som lægemiddelreaktion med eosinifili og systemiske reaktioner, karakteriseret ved symptomer, såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og lymfeknudesvulster sammen organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunktion.

Nogle patienter, som blev behandlet med nevirapin, udviklede alvorlige og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Der er rapporteret letale tilfælde af SJS, TEN og lægemiddelreaktion med eosinifili og systemiske symptomer. Hovedparten af alvorlige udslæt opstod indenfor de første 6 ugers behandling, hvoraf nogle krævede hospitalsindlæggelse og en enkelt patient krævede kirurgisk intervention (se pkt. 4.4.).

I studie 1100.1486 (VERxVE) med antiretroviralnaive patienter var optrapningsdosis af nevirapin tabletter 200 mg med umiddelbar frigivelse én gang dagligt i 14 dage (n=1068), hvorefter patienterne blev randomiseret til enten nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller nevirapin 400 mg i depotform én gang dagligt. Alle patienter fik desuden tenofovir + emtricitabin. Sikkerhedsdata 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 åbne studieforlængelsen (hvor patienter fra begge behandlingsgrupper, der gennemførte den 144 uger blindede fase, kunne deltage. Hos 1,1 % af patienterne i optrapningsfasen med nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse opstod der svært eller livstruende udslæt, der blev betragtet som nevirapinrelateret.

Hos 1,4 % og 0,2 % af de grupper, der fik henholdsvis nevirapin tablet med umiddelbar frigivelse og nevirapin i depotform i randomiseringsfasen, opstod der svært udslæt. Der blev ikke rapporteret nogle livstruende (grad 4) udslæt relateret til nevirapin under randomiseringsfasen. Seks tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom blev indberettet; alle, undtagen ét, indtraf inden for de første 30 dage af nevirapin-behandlingen.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) blev patienterne efter minimum 18 ugers behandling med nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt randomiseret til enten nevirapin 400 mg depottabletter én gang dagligt (n = 295) eller fortsætte behandling med nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt (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 laboratorietest abnormiteter er forhøjede leverfunktionstests (LFT), inkl. 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 for patienter behandlet med nevirapin. Den bedste forudsigelse for et alvorligt levertilfælde var forhøjet leverfunktionstest 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) med behandlingsnaive patienter var optrapningsdosis af nevirapin 200 mg tabletter én gang dagligt i 14 dage, hvorefter patienterne blev randomiseret til enten nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller nevirapin 400 mg depottabletter én gang dagligt. Alle patienter fik desuden tenofovir + emtricitabin. Inklusionskriteriet for CD4-celletallet var < 250 celler/mm3 for kvinder og < 400 celler/mm3 for mænd. Prospektivt blev indsamlet data om potentielle symptomer på hepatiske hændelser. Ved alle patientbesøg frem til sidste patient fuldførte uge 144 blev der foretaget bivirkningsregistrering. Incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser i optrapningsfasen med nevirapin 200 mg tabletter var 0,5 %. Efter optrapningsperioden var incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser 2,8 % i gruppen, der fik nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse og 1,6 % i gruppen, der fik nevirapin i depotform. Samlet set var incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser blandt mænd og kvinder, der var inkluderet i VERxVE, ens.

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

Pædiatrisk population

På baggrund af erfaring fra kliniske studier med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse og oral suspension med 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller ddl, er de bivirkninger, som hyppigst er relateret til nevirapin, tilsvarende dem, som er set hos voksne. Granulocytopeni sås oftere hos børn. I et åbent, 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 %). Isolerede tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toksisk epidermal nekrolyse overgangssyndrom er blevet rapporteret hos denne befolkningsgruppe.

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. Tilfælde af overdosering med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse efter indtagelse af doser mellem 800-6000 mg/dag i op til 15 dage har været rapporteret. Patienter har oplevet ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, søvnbesvær, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, svimmelhed, opkastninger, stigning i transaminaser og vægttab. Alle disse hændelser fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

Et tilfælde af massiv overdosis hos et nyfødt barn er rapporteret. Den indtagne dosis var 40 gange større end den anbefalede dosis på 2 mg/kg/dag. Let isoleret neutropeni og hyperlaktæmi blev set hos barnet. Det forsvandt spontant indenfor en uge uden kliniske komplikationer. Et år senere var barnets udvikling inden for normalområdet.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC50-værdi (koncentration for 50 % hæmmet) på 63 nM mod et panel af gruppe M hiv-1 isolater fra typerne A, B, C, D, F, G og H, og de cirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG og CRF12\_BF replikeret i humane embryonale nyre 293-celler. I et panel med 2.923 altovervejende undergruppe B hiv-1 kliniske isolater var den gennemsnitlige EC50- værdi 90 nM. Tilsvarende EC50-værdier er opnået, når den antivirale aktivitet af nevirapin bliver målt i perifere mononukleære blodceller, monocytderiverede makrofager eller lymfoblastoide cellerækker.

Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod isolater fra gruppe O hiv-1 eller hiv-2. Nevirapin viste *in vitro* i kombination med efavirenz en stærk antagonistisk anti-hiv-1-aktivitet (se pkt. 4.5) og var antagonistisk additiv med proteasehæmmeren ritonavir eller fusioninhibitoren enfuvirtid. Nevirapin viste 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.

Resistens

Hiv-1-isolater med reduceret følsomhed (100-250 gange) over for nevirapin forekommer i cellekultur. Genotypisk analyse viste mutationer i hiv-1-RT-genet Y181C og/eller i genet V106A afhængigt af virusstammen og af selve cellelinjen. Tiden for udvikling af resistens over for nevirapin i cellekulturer blev ikke ændret, når selektionen omfattede nevirapin i kombination med adskillige andre NNRTI’er.

Genotypisk analyse 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 de følgende NNRTI-resistens-associerede substitutioner: Y181C, K101E, G190A, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

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 forbigående øget virusbelastning i løbet af studiet, blev der foretaget genotypeanalyse. Analysen af disse prøver fra patienter, der fik nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller nevirapin depottabletter én gang dagligt i kombination med tenofovir og emtricitabin, viste, at isolater fra 50 patienter indeholdt resistensmutationer forventeligt fra 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 (200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller depotform én gang dagligt).

De observerede mutationer var forventelige ved et nevirapin-baseret regime. To nye substitutioner baseret på codoner, der tidligere er blevet forbundet med nevirapin-resistens, blev set: én patient med Y181I af dem behandlet med nevirapin i depotform, og én patient med Y188N af dem behandled med nevirapin 200 mg tabletter; ud fra fænotype kunne resistens over for nevirapin bekræftes.

Krydsresistens

*In vitro* er der set hurtig udvikling af hiv-stammer, som er krydsresistente over for NNRT-hæmmere.

I tilfælde af virologisk svigt ved nevirapin-behandling kan der efterfølgende forventes krydsresistens til efavirenz. Afhængig af resultater fra resistenstestning kan et regime med etravirin formenligt anvendes.

Krydsresistens mellem nevirapin og enten hiv-proteasehæmmere, hiv-integrasehæmmere eller hiv-entryhæmmere er usandsynlig, fordi de involverede enzymmål er forskellige. På samme måde er potentialet for krydsresistens mellem nevirapin og NRT-hæmmere lille, idet molekylerne har forskellige bindingssteder for revers transkriptase.

Klinisk virkning og sikkerhed

Nevirapin er blevet evalueret hos både behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter.

Kliniske studier med depottabletter

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

*Behandlingsnaive patienter*

VERxVE (studie 1100.1486) er et fase III-studie, hvor behandlingsnaive patienter fik nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse én gang dagligt i 14 dage og derefter blev randomiseret til at få enten nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller nevirapin 400 mg depottabletter én gang dagligt. Alle patienter fik desuden tenofovir + emtricitabin. Randomiseringen var stratificeret efter niveauet af hiv-1-rna ved screening (<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 umiddelbar frigivelse** | **Nevirapin i depotform** |
|   | n=508\*  | n=505  |
| **Køn**  |
| - Mænd  | 85%  | 85%  |
| - Kvinder  | 15%  | 15%  |
| **Race**  |
| - Hvid  | 74%  | 77%  |
| - Farvet | 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 øboere fra Hawaii og Stillehavet.

I tabel 2 vises 48 ugers-resultaterne fra VERxVE-studiet (1100.1486). Disse resultater omfatter alle patienter randomiseret efter 14 dages optrapningsperiode med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse, og som fik mindst én dosis blindet lægemiddel.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **Nevirapin umiddelbar frigivelse****n =506** | **Nevirapin i depotform** **n=505** |
| Virologisk responder (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 udgået under optrapningsperioden er ikke inkluderet.

\*\* Omfatter patienter tabt for opfølgning, som har trukket deres samtykke tilbage, som ikke er *compliant*, som har mangel på effekt, som er gravide og andet.

Ved uge 48 var den gennemsnitlige ændring i CD4-celletallet i forhold til *baselin*e, på henholdsvis 184 celler/mm3 og 197 celler/mm3 for de, der fik nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse, og de, der fik nevirapin i depotform.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **Antal med respons/samlet antal (%)** | **Forskel i %** **(95% konfidensinterval)** |
|   | **Nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse** | **Nevirapin i depotform** |
| hiv-1-virusbelastningsstratum 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 udgået af behandlingen under optrapningsperioden er ikke inkluderet.

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

Den samlede procentdel af behandlingsrespondenter set i studie 1100.1486 (herunder optrapningsfasen) uanset formulering, er 793/1.068 = 74,3 %. Inkluderet i 1.068 er 55 patienter, der stoppede behandlingen i optrapningsfasen, og to randomiserede patienter, som aldrig blev behandlet med randomiseringsdosen. Tallet 793 er antallet af behandlings-respondenter efter uge 48 (384 fik tabletter med umiddelbar frigørelse, og 409 fik nevirapin depottabletter).

*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 efter uge 48 – studie 1100.1486**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **Nevirapin med umiddelbar frigivelse** | **Nevirapin i depotform** |
|   | ***Baseline*****(gennemsnit)** **n=503** | **Uge 48** **(gennemsnit)** **n=407** | **Ændring i procent-point**\* **n=406** | ***Baseline*****(gennemsnit)** **n=505** | **Uge 48** **(gennemsnit)** **n=419** | **Ændring i procent-point**\* **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  |

\* Procentvis ændring hos den enkelte patient fra *baseline* til uge 48-værdier og er ikke blot en simpel forskel mellem henholdsvis de gennemsnitlige *baseline*-værdier og uge 48-værdierne.

*Patienter, der skifter fra nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse til nevirapin depottabletter*

I fase III-studiet TRANxITION (studie 1100.1526) blev sikkerhed og antiviral aktivitet hos patienter, der skifter fra nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse til nevirapin i depotform evalueret. I dette åbne studie blev 443 patienter, der allerede var på et antiviralt regime med nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt og med hiv-1-rna < 50 kopier/ml, randomiseret i et 2:1-forhold til at få nevirapin 400 mg i depotform én gang dagligt eller nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt. Cirka halvdelen af patienterne fik tenofovir + emtricitabin som tillægsbehandling, og resten af patienterne fik abacavir sulfat + lamivudin eller zidovudin + lamivudin. Cirka halvdelen af patienterne havde mindst 3 års forudgående behandling med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse før inkludering i studie 1100.1526.

Ved uge 24 efter randomisering til TRANxITION-studiet havde 92,6 % og 93,6 % af de patienter, der fik enten nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller 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 i patientgrupperne doseret med 4 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var dosis veltolereret og effektiv i behandlingen 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 viral belastningen. I dette 48-ugers studie var der ingen uventede bivirkninger i nogen af doseringsgrupperne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der foreligger ingen data for, hvorvidt 100 mg depottabletter kan bruges i stedet for 400 mg depottabletter.

Absorption

I et enkeltdosisstudie (studie 1100.1485) undersøgtes nevirapins farmakokinetik hos 17 raske frivillige ved nevirapin i depotform. Nevirapins relative biotilgængelighed, ved indgift af én 400 mg nevirapin depottablet i forhold til to 200 mg nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse, var på ca. 75 %. Cmean\_max af nevirapin var 2.060 ng/ml målt gennemsnitligt 24,5 timer efter administration af 400 mg nevirapin depottabletter.

I et flerdosis-farmakokinetisk studie (studie1100.1489) undersøges farmakokinetikken ved nevirapin i depotform hos 24 hiv-1-inficerede patienter, der skiftede fra kronisk behandling med nevirapin tabletter med umiddelbar 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 umiddelbar frigivelse to gange dagligt. Den geometriske middelværdi for nevirapin 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 , i forhold til patienter, der fik nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse. Forskellen i nevirapins farmakokinetik, når nevirapin depottabletter indgives fastende over for ikke-fastende, betragtes ikke som klinisk relevant. Nevirapin 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. Hvis patienter rapporterer om en sådan forekomst, bør det sikres, at det terapeutiske respons ikke er påvirket.

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 fordeler sig bredt hos mennesket. Nevirapin passerer hurtigt placenta og spores i modermælk. 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

I humane *in vivo* studier og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist, at nevirapin i høj grad biotransformeres via cytokrom P450 (oxidativ) metabolisme til adskillige hydroxylerede metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer, at oxidativ metabolisme af nevirapin er medieret primært af cytokrom P450 isozymer fra CYP3A-familien, selvom andre isozymer kan have en sekundær rolle. I et massebalance/ekskretionsstudie 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 af 14C-nevirapin blev tilnærmelsesvis 91,4±10,5 % af den radioaktivt mærkede dosis genfundet: I urinen (81,3±11,1 %) hvilket repræsenterer den primære ekskretionsvej sammenlignet med fæces (10,1±1,5 %). Mere end 80 % af radioaktiviteten i urinen består af glucuronid konjugater af hydroxylerede metabolitter. Cytokrom P450- metabolismen, glucuronide konjugater og den urinære ekskretion af glucuronide metabolitter repræsenterer således den primære rute for nevirapins biotransformation og elimination hos mennesket. Kun en lille fraktion (< 5 %) af radioaktiviteten i urinen (repræsenterende < 3 % af den totale dosis) består af det oprindelige stof; derfor spiller den renale ekskretion en mindre rolle i eliminationen af det oprindelige stof.

Nevirapin har vist sig at inducere leverens cytokrom P450-metaboliske enzymer. Farmakokinetikken af autoinduktionen karakteriseres ved en tilnærmelsesvis 1,5-2 gange stigning i den åbenbare perorale *clearance* af nevirapin når en behandling fortsættes fra en enkeltdosis til 2-4 ugers behandling med 200-400 mg dagligt. Autoinduktion resulterer tillige i et tilsvarende fald i terminal fase halveringstiden af nevirapin i plasma fra ca. 45 timer (enkeltdosis) til ca. 25-30 timers efter en dosering på 200-400 mg/dag fordelt på flere doser.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Enkeltdosis farmakokinetik for nevirapin med umiddelbar frigivelse er blevet sammenlignet mellem 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 end-stage nyresygdom (ESRD), og 8 patienter med normal nyrefunktion (CLcr > 80 ml/min). Nedsat nyrefunktion (let, moderat og svær) resulterede ikke signifikant ændring i nevirapins farmakokinitik. Hos patienter med dialysekrævende ESRD fandt man en 43,5 % reduktion af nevirapins AUC over en afprøvningsperiode på 1 uge. Der var også akkumulering af nevirapin-hydroxy-metabolitter i plasma. Resultatet tyder på, at ved hos voksne at supplere nevirapin-behandlingen med en ekstra dosis af en 200 mg tablet med umiddelbar frigivelse efter hver dialysebehandling kan effekten af dialyse på nevirapin-*clearance* afhjælpes. Ellers kræver patienter med CLcr ≥ 20 ml/min ikke justering i nevirapin-doseringen. 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 oral suspension eller 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse efter hver dialysebehandling, hvilket skulle afhjælpe effekten af dialyse på nevirapin-*clearance*. Nevirapin depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse bør benyttes.

Nedsat leverfunktion

Et *steady state* studie blev udført, hvilket sammenlignede 46 patienter med:

- let (n=17; Ishak Score 1-2)

- moderat (n=20; Ishak Score 3-4)

- eller alvorlig (n=9; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A hos 8 patienter, score for 1 Child-Pugh er ikke tilgængelig) leverfibrose, som målestok for nedsat leverfunktion.

Patienterne havde haft en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 3,4 år med antiretroviral behandling inkluderende nevirapin. De blev som minimum behandlet med 200 mg nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse 2 gange dagligt i 6 uger inden de farmakokinetiske prøver blev taget. Nevirapins og de fem oxidative metabolitters farmakokinetik blev ikke ændret i dette studie.

Dog havde ca. 15 % af patienterne med hepatisk fibrose en nevirapin-trough-koncentration på over 9,000 ng/ml (dobbelt så meget som den almindelige trough-gennemsnitsværdi). Patienter med nedsat leverfunktion bør monitoreres nøje med henblik på lægemiddelinduceret toksicitet.

I et enkeltdosis farmakokinetisk studie med nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse hos hiv-negative patienter med mild til moderat hepatisk dysfunktion (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 den hepatiske funktion og ascites risikerer akkumulering af nevirapin i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapin fremkalder sin egen metabolisme ved multipel dosering, viser dette enkeltdosis studie ikke nødvendigvis den påvirkning af leveren, som ses ved multipel dosering (se pkt. 4.4). Nevirapin depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og nevirapin tabletter med umiddelbar frigivelse bør benyttes.

Køn

Det multinationale 2NN-studie med nevirapin 200 mg tabletter med umiddelbar frigivelse indeholdt et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf de 391 var kvinder. De kvindelige patienter viste en 13,8 % lavere *clearance* af nevirapin end de mandlige patienter. 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 for nevirapin i depotform blev undersøgt i studie 1100.1486. Der er en tendens til, at kvindelige patienter har højere (ca. 20-30 %) koncentration umiddelbart før næste dosis (trough-koncentrationer) i behandlingsgruppen med nevirapin depottabletter såvel som i behandlingsgruppen med nevirapin med umiddelbar frigivelse.

Ældre

Nevirapins farmakokinetik hos hiv-1-inficerede voksne synes ikke at ændres med alderen (i intervallet 18-68 år). Nevirapin er ikke specifikt blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Farvede patienter (n = 80/gruppe) i studie 1100.1486 havde ca. 30 % højere trough-koncentrationer end kaukasiske patienter (250-325 patienter/gruppe) med nevirapin tabletter med umiddelbar frigørelse såvel som med nevirapin depottabletter over 48 ugers behandling med 400 mg/dag.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data på nevirapin er baseret på to store kilder: Dels et 48-ugers pædiatrisk studie i Sydafrika (BI1100.1368) med 123 hiv-1 positive, antiretroviralt naive patienter i en alder fra 3 måneder og op til 16 år samt en samlet analyse af fem *Paediatric AIDS Clinical Trials Group* (PACTG)’s protokoller, der omfatter 495 patienter i alderen fra 14 dage op til 19 år.

Farmakokinetiske data fra 33 patienter (aldersfordeling 0,77-13,7 år) i den intensive prøvegruppe viste, at nevirapins *clearance* øgedes ved stigende alder i overensstemmelse med større legemsoverfladeareal. Dosering af nevirapin med 150 mg/m² to gange dagligt (efter en to ugers indkøringsperiode med 150 mg/m² én gang dagligt) gav geometriske middelværdier eller middelværdi af nevirapin-trough-koncentrationer på 4-6 μg/ml (som voksendata). Desuden var de observerede nevirapin-trough-koncentrationer sammenlignelige med de to metoder til beregning af dosis.

Den samlede analyse af *Paediatric AIDS Clinical Trials Group* (PACTG)’s protokoller 245, 356, 366, 377 og 403 tillod evaluering at pædiatriske patienter yngre end 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 variable imellem patienterne, især hos patienter på to måneder.

I studie 1100.1518. undersøgtes farmakokinetikken for nevirapin i depotform i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 85 patienter (3 til < 18 år), som fik vægt- eller legemsoverfladearealjusteret nevirapin tabletter i mindst 18 uger og derefter skiftede over til nevirapin depottabletter (2 x 100 mg, 3 x 100 mg eller 1 x 400 mg én gang dagligt) i 10 dage. Den geometriske middelværdi ratio for nevirapin i depotform i forhold til nevirapin tabletter var ~90 % for Cmin,ss og for AUCss med 90 % konfidens­intervaller inden for 80 %-125 %; ratio for Cmax,ss var lavere og konsistent med én gang dagligt depotdoseringsform. Geometriske middelværdier for trough-dosiskoncentrationer af nevirapin i depotform ved *steady state* i plasma 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 henhold til studie 1100.1486.

Enkeltdosis-, parallelgruppe-, biotilgængelighedsstudier (studie1100.1517 og 1100.1531) viste, at nevirapin 50 mg og 100 mg depottabletter havde depotkarakteristika for forlænget absorptionstid og lavere maksimalkoncentrationer i lighed med, hvad der blev fundet ved sammenligning mellem 400 mg depottabletten og nevirapin 200 mg tabletten med umiddelbar frigivelse. Ved opsplitning af en dosis på 200 mg på fire doser á 50 mg i stedet for to doser á 100 mg, opnåede man en 7-11 % større samlet absorption, men med sammenlignelig medicinfrigivelse. Den observerede farmakokinetiske forskel mellem nevirapin depottabletterne på henholdsvis 50 mg og 100 mg er ikke klinisk relevant, og 50 mg depottabletten kan anvendes som et alternativ til den lidt større 100 mg tablet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. I karcinogenicitetsstudier inducerer nevirapin hepatiske tumorer i rotter og mus. Disse fund er højst sandsynligt relateret til, at nevirapin er en stærk inducer af leverenzymer og er ikke tegn på genotoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

HDPE-beholder: Anvendes senest 100 dage efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aluminiumsfolie blisterpakning med 14, 30, 30 x 1 (enkeltdosisblister), 60, 90, 100 og 120 depottabletter.

Hvid HDPE-beholder med hvidt, klart polypropylen (PP) skruelåg med aluminiumsinduktionsforsegling og absorberende bomuld med 30, 90, 250 og 500 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**

Mylan AB

Postboks 23033

104 35 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59334

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. juli 2024