

 8. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nevirapine "Teva B.V.", depottabletter**

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

29958

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nevirapine "Teva B.V."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Hvid til råhvid, oval, bikonveks depottablet, ca. 20,5 mm lang og 10 mm bred, præget med ”400” på den ene side og uden prægning på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Depottabletter er ikke egnede til den 14-dages optrapningsfase for patienter, der starter i nevirapin-behandling. Det bør undersøges, om andre nevirapin-formuleringer, såsom tabletter med umiddelbar frigivelse eller oral suspension, er tilgængelige og kan benyttes (se pkt. 4.2).

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

**4.2 Dosering og administration**

Nevirapine "Teva B.V." bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis af nevirapin til patienter, der får initieret nevirapin-behandling, er én 200 mg tablet med umiddelbar frigivelse dagligt i de første 14 dage (denne optrapningsfase 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 er i behandlingsregime med nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt:

Patienter, der allerede er i et behandlingsregime med nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler, kan skifte over til Nevirapine "Teva B.V." 400 mg depottabletter én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler uden en optrapningsfase med tabletterne med umiddelbar frigivelse.

Nevirapine "Teva B.V." bør anvendes i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler. Producentens 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 "Teva B.V." 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 mere i henhold til Mosteller-formlen.

Til pædiatriske patienter på 3 år og ældre, som ikke opfylder ovenstående kriterier, for patienter under 3 år og alle andre alders-, vægt- og BSA-grupper, bør det undersøges, om andre passende formuleringer, såsom en oral suspension med umiddelbar frigivelse er tilgængelige.

Børn under tre år

Sikkerhed og effekt ved nevirapin depottabletter hos børn under 3 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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 rådes om nødvendigheden af at tage Nevirapine "Teva B.V." hver dag som ordineret.

Patienter, som udvikler udslæt under den 14-dages optrapningsfase med 200 mg dagligt, må ikke få initieret behandlingen med Nevirapine "Teva B.V.", før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). Doseringsregimenet for optrapning af 200 mg nevirapin-tabletter 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 optrapningsfase med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse.

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

*Ældre personer*

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 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse efter hver dialysebehandling. Dosisjustering er ikke nødvendig 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 nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse svarende til 50 % af den anbefalede daglige dosis af nevirapin oral suspension eller nevirapin-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. Det bør undersøges, om disse andre formuleringer, f.eks. tabletter/oral suspension med umiddelbar frigivelse, er tilgængelige.

*Nedsat leverfunktion*

Nevirapin bør ikke bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig 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 det bør undersøges, om nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse er tilgængelige og kan benyttes.

**Administration**

Depottabletterne skal tages med væske og må ikke knuses eller tygges. Nevirapine "Teva B.V." 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 svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), eller som 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 reduceret 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 den 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 bør fortsættes med hyppige intervaller. 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 højere end 250 celler/mm3 eller hos mænd med CD4-celletal højere 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 omgående 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 optrapningsfase (se pkt. 4.2).**

Kutane reaktioner

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, inkl. letale tilfælde, er forekommet hos patienter behandlet med nevirapin, hovedsageligt 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 i 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) inkl. 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 hyppigheden og alvorligheden af hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Rhabdomyolyse 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 med umiddelbar frigivelse) har vist sig ikke at nedsætte tilfældene af nevirapin-associeret udslæt og kan være associeret med en stigning i tilfælde af 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 daglige optrapningsdosis på 200 mg i løbet af optrapningsfasen 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 "Teva B.V.", før et eventuelt udslæt opstået i den 14-dages optrapningsfase med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse er forsvundet. Den daglige dosis på 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse 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 må ikke genintroduceres (se pkt. 4.3).

Hepatiske reaktioner

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

Rhabdomyolyse er set hos patienter med hud- og/eller leverpåvirkning i forbindelse med nevirapin-behandling.

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 behandlingsregimer 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 frigivelser havde kvinder 3 gange større risiko end mænd for symptomatiske, ofte udslætassocierede leverpåvirkninger (5,8 % versus2,2 %), 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-behandlingen. 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 % versus0,9 %). Hos mænd sås der en øget risiko ved detekterbart hiv-1-RNA i plasma og CD4-celletal > 400 celler/mm3 (6,3 % versus1,2 % 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 leverfunktionen.

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 fortsættelse af 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 hypersensitivitet.

Monitoreringsplanen påvirkes ikke af, at patienten skifter fra nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt til nevirapin én gang dagligt.

Hvis ASAT eller ALAT ≥ 2,5 ULN før eller under behandling, må levertests monitoreres oftere ved regelmæssige kontrolbesøg. 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 seponeres med det samme. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til baselineværdier, 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 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse efterfulgt af nevirapin 400 mg depottablet 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 moderate eller alvorlige abnormaliteter ved leverfunktionstests (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Nevirapin må ikke readministreres til patienter, hvor en seponering af nevirapin har været begrundet i klinisk hepatitis.**

Leversygdom

Sikkerhed og virkning ved nevirapin er ikke blevet undersøgt hos patienter med betydende underliggende leversygdomme. Nevirapin er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (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. Ved samtidig antiviral behandling for hepatitis B og C kan der findes information 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 standardpraksis. 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 i forbindelse med post-eksponerings-profylakse (PEP), en ikke godkendt anvendelse. Brugen af nevirapin 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 den eneste antikonception af kvinder, som tager nevirapin, da nevirapin kan reducere 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 stærk 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:

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)), er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). 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.

I henhold til tilgængelige farmakokinetiske data bør rifampicin og nevirapin ikke anvendes samtidigt. 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), fosamprenavir (hvis det ikke administreres samtidig med lavdosis ritonavir) (se pkt. 4.5).

Granulocytopeni er ofte associeret med 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, der tager andre nevirapin depottablet-formuleringer, har indrapporteret, at der kan forekomme rester i fæces, som kan ligne intakte tabletter. Baseret på de data, der er tilgængelige indtil videre, har dette ikke haft nogen effekt på den terapeutiske virkning af disse andre formuleringer.

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

Følgende data blev genereret ved brug af nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse, men de forventes at gælde for alle formuleringer.

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 reduceret, når de gives samtidigt 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** |
| **ANTI-INFEKTIVA** |
| **ANTIVIRALE LÆGEMIDLER** |
| ***NRTI'er*** |
| Didanosin100-150 mg to gange dagligt | Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27)Didanosin Cmin NDDidanosin Cmax ↔ 0,98 (0,79-1,21) | Didanosin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| Emtricitabin | Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP-enzymer. | Nevirapine "Teva B.V." og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Abacavir | Abacavir hæmmer ikke CYP-isoformer i humane levermikrosomer. | Nevirapine "Teva B.V." og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Lamivudin150 mg to gange dagligt | Ingen ændringer af lamivudins tilsyneladende clearance ogfordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudinclearance. | Lamivudin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| Stavudin30/40 mg to gange dagligt | Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03)Stavudin Cmin NDStavudin Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03)Nevirapin: Sammenlignet medhistoriske kontroller varplasmakoncentrationen tilsyneladende uændret. | Stavudin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tenofovir300 mg fire gange dagligt | Tenofovir-plasmakoncentrationerforbliver uændrede ved co-administration med nevirapin.Nevirapins plasmakoncentrationer blev ikke ændret ved samtidig co-administration af tenofovir. | Tenofovir og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| Zidovudin100-200 mg tre gange dagligt | Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96)Zidovudin Cmin NDZidovudin Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04)Nevirapin: Zidovudin har ikke nogen virkning på nevirapinsfarmakokinetik. | Zidovudin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering.Granulocytopeni ofte associeret med 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*** |
| Efavirenz600 mg fire 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 Nevirapine "Teva B.V." anbefales ikke på grund af additiv toksicitet og ingen fordel 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 Nevirapine "Teva B.V." og NNRTI (se pkt. 4.4). |
| Rilpivirin | Interaktion er ikke undersøgt. | Det anbefales ikke at co-administrere Nevirapine "Teva B.V." og NNRTI (se pkt. 4.4). |
| ***PI'er*** |
| Atazanavir/ritonavir300/100 mg fire gange dagligt400/100 mg fire 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 Nevirapine "Teva B.V." (se pkt. 4.4). |
| Darunavir/ritonavir400/100 mg to 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 Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| Fosamprenavir1.400 mg to 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 "Teva B.V.", hvis fosamprenavir ikke co-administreres sammen med ritonavir (se pkt. 4.4). |
| Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to 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 ogNevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Lopinavir/ritonavir(kapsler) 400/100 mgto 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/ritonavirtil 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5 tabletter a 100/25 mg) 2 gange daglig i kombination med Nevirapine "Teva B.V." indtaget sammen med mad anbefales.Dosisjustering for Nevirapine "Teva B.V." er ikke påkrævet, når der co-administreres med lopinavir. |
| Lopinavir/ritonavir(oral opløsning)300/75 mg/m2 togange 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 daglig sammen med mad når det co-administreres med Nevirapine "Teva B.V.", specielt hos patienter, hvor der er mistanke om en reduceret følsomhed for lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir600 mg to 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 afritonavir giver ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationerne af nevirapin. | Ritonavir og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Saquinavir/ritonavir | De begrænsede data, der ertilgængelige for saquinavir soft gel-kapslen boosted med ritonavir,indikerer, at der ikke skulle væreklinisk signifikante interaktionermellem saquinavir boosted medritonavir og nevirapin. | Saquinavir/ritonavir og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Tipranavir/ritonavir500/200 mg to gange dagligt | Der er ikke udført specifikkelægemiddel-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 Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| **FUSIONS/ENTRY-HÆMMERE** |
| Enfuvirtid | På grund af metaboliseringsveje forventes der ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem enfuvirtid og nevirapin. | Enfuvirtid og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| Maraviroc300 mg fire gange dagligt | Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55)Maraviroc Cmin NDMaraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52)sammenlignet med historiskekontrollerNevirapin-koncentrationer er ikkeblevet målt. Der forventes ikke nogen indvirkning. | Maraviroc og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| **IntegraseHÆMMERE** |
| Elvitegravir/cobicistat | Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat, en CYP450-3A-hæmmer, hæmmer signifikant leverenzymer, samt andre metaboliseringsveje. Derfor vil co-administration sandsynligvis resultere i ændrede plasmakoncentrationer af Nevirapine "Teva B.V." og cobicistat.  | Co-administration af Nevirapine "Teva B.V." og elvitegravir i kombination med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  |
| Raltegravir400 mg to gange dagligt | Ingen kliniske data er tilgængelige. Der forventes ingen interaktion på grund af raltegravirs metaboliseringsvej. | Raltegravir og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| **AntibiotiKA** |
| Clarithromycin500 mg to 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 clarithromycinAUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)Metabolit 14-OH clarithromycinCmin ↔ 0 (0,68-1,49)Metabolit 14-OH clarithromycinCmax ↑ 1,47 (1,21-1,80)Nevirapin AUC ↑ 1,26Nevirapin Cmin ↑ 1,28Nevirapin Cmax ↑ 1,24sammenlignet med historiskekontroller. | Plasmakoncentrationen af clarithromycin var signifikantreduceret, og plasmakoncentrationenaf 14-OH metabolit var øget. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin bør overvejes, da clarithromycins aktive metabolit har en reduceret virkning over for *Mycobacteriumavium-intracellulær kompleks* og den overordnede aktivitet mod patogenet kan være ændret*.* Detanbefales, at foretage en nøje hepatisk monitorering. |
| Rifabutin150 eller 300 mg fire 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-desacetylrifabutinAUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)Metabolit 25-O-desacetylrifabutinCmin ↑ 1,22 (0,86-1,74)Metabolit 25-O-desacetylrifabutinCmax ↑ 1,29 (0,98-1,68)Der sås en klinisk ikke relevantstigning i clearance af nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske data. | Ingen signifikant virkning på rifabutin og nevirapin gennemsnitlige farmakokinetiske (PK) parametre er observeret. Rifabutin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. På grund af stor inter-individuel variation, kan nogle patienter opleve store stigninger i rifabutin-eksponering og kanderfor have øget risiko forrifabutintoksicitet. Der tilrådessåledes forsigtighed ved samtidig anvendelse. |
| Rifampicin600 mg fire gange dagligt | Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)Rifampicin Cmin NDRifampicin Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22)Nevirapin AUC ↓ 0,42Nevirapin Cmin ↓ 0,32Nevirapin Cmax ↓ 0,50sammenlignet med historiske kontroller. | Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og Nevirapine "Teva B.V." (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 fire 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 forøgeteksponering af nevirapin, bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienterne bør monitoreres nøje. |
| Itraconazol200 mg fire gange dagligt | Itraconazol AUC ↓ 0,39Itraconazol Cmin ↓ 0,13Itraconazol Cmax ↓ 0,62Nevirapin: Der var ingen signifikant forskel i nevirapins farmakokinetiske parametre. | Dosisøgning af itraconazol børovervejes, når disse to stoffer anvendes sammen. |
| Ketoconazol400 mg fire gange dagligt | Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40)Ketoconazol Cmin NDKetoconazol 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 "Teva B.V." (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 lægemiddel-metabolisering, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Adefovir og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| Entecavir | Entecavir er ikke substrat, induktor eller hæmmer af P450 (CYP450)-enzymer. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion. | Entecavir og Nevirapine "Teva B.V." 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 "Teva B.V." 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 P450-enzymer, og fra toksicitetesstudier er der ingen tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymer. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.  | Ribaverin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Telbivudin | Telbivudin er ikke substrat, inducer eller hæmmer af CYP-enzymsystemet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.  | Telbivudin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering.  |
| **ANTACIDA** |
| Cimetidin | Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidin PK-parametre er observeret.Nevirapin Cmin ↑ 1,07 | Cimetidin og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres udendosisjustering. |
| **ANTITROMBOTIKA** |
| Warfarin | Interaktionen mellem nevirapin ogwarfarin er kompleks med potentiale for både stigning og fald i koagulationstiden ved samtidig anvendelse. | Tæt monitorering afantikoagulationsniveauer er nødvendig. |
| **KONTRACEPTIVA** |
| Depomedroxy­progesteronacetat (DMPA)150 mg hver 3. måned | DMPA AUC ↔DMPA Cmin ↔DMPA Cmax ↔Nevirapin AUC ↑ 1,20Nevirapin Cmax ↑ 1,20 | Nevirapin co-administrationændrede ikke DMPA’ssuppressionseffekt af ovulation.DMPA og Nevirapine "Teva B.V." kan co-administreres uden dosisjustering. |
| Ethinylestradiol (EE)0,035 mg | EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97)EE Cmin NDEE Cmax ↔ 0,94 (0,79 - 1,12) | Oral hormonel antikonception bør ikke anvendes, som den eneste svangerskabsforebyggendemetode hos kvinder, der behandles med Nevirapine "Teva B.V." (se pkt. 4.4). I forhold til sikkerhed og virkning er der ikke fastlagt egnede doser for hormonel antikonception (oral eller anden administration) ud over DMPA sammen med nevirapin. |
| Norethindron (NET)1,0 mg fire gange dagligt | NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93)NET Cmin NDNET Cmax ↓ 0,84 (0,73 - 0,97) |
| **ANALGETIKA/OPIOIDER** |
| MethadonIndividuelpatientdosering | Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51)Methadon Cmin NDMethadon Cmax ↓ 0,58 (0,50 - 0,67) | Methadonbehandlede patienter, som skal begynde Nevirapine "Teva B.V."-behandling, bør monitoreres for abstinenssymptomer og efterfølgende have methadondosis justeret afhængigt af disse. |
| **NATURLÆGEMIDLER** |
| Prikbladet perikon | Serumniveauet af nevirapin kan være reduceret ved samtidig brug af naturlægemidlet, perikon(*Hypericum perforatum*). Dette skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. | Naturlægemidler indeholdendeprikbladet perikon, og Nevirapine "Teva B.V." må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender prikbladet perikon skal serumniveauet for nevirapin kontrolleres samt, hvis muligt, også virusniveauer. Behandling med prikbladet perikon bør samtidig stoppes. Nevirapin-niveauet kan stige ved ophør med prikbladet perikon. Nevirapin-dosering skal muligvis justeres. Den inducerede virkning kan fortsætte i mindst 2 uger efter ophør af behandling med prikbladet 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. Ingen teratogenicitet blev observeret i reproduktionsstudier med drægtige rotter og kaniner. Der findes ingen fyldestgørende, gennemkontrollerede studier, hvori der indgår gravide kvinder. 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 under 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 metaanalyser.

Amning

Det anbefales, at kvinder, der lever med hiv, ikke ammer deres børn for at undgå overførsel af hiv.

Fertilitet

I reproduktionstoksikologiske studier fandt man evidens for forringet 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 dog 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 (herunder optrapningsfasen med tabletter med umiddelbar frigivelse) i 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, der ikke tidligere er blevet identificeret ved nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse 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 og lympadenopati samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nedsat nyrefunktion. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver nøje monitorering (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.

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: Optrapningsfase 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: Leverfunktionstest uden for normalområdet (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), reduceret fosforkoncentration i blodet, øget 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: Leverfunktionstest uden for normalområdet (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), reduceret fosforkoncentration i blodet, øget 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.

Da granulocytopeni, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal), urticaria, nedsat fosfor i blodet og øget blodtryk ikke forekom under optrapningsfasen med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse i studie 1100.1486, blev hyppigheden af disse bivirkninger derfor estimeret statistisk ud fra det totale antal patienter, der blev behandlet med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse 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, reduceret fosforkoncentration i blodet og forhøjet blodtryk ikke set under vedligeholdelsesfasen med nevirapin-depottabletter i studie 1100.1486, og hyppigheden blev estimeret statistisk ud fra det totale antal patienter, der blev behandlet med nevirapin-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).

Følgende bivirkninger er også blevet 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 andre 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 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 ukendt (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 eosinofili og systemiske reaktioner, karakteriseret ved symptomer såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og lymfeknudesvulster samt 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 eosinofili og systemiske symptomer. Hovedparten af alvorlige udslæt opstod inden for 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 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse én gang dagligt i 14 dage (n=1.068), hvorefter patienterne blev randomiseret til enten 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin-depottabletter 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 open label extensions­perioden (hvor patienter fra begge behandlingsgrupper, der gennemførte den 144 uger blindede fase, kunne deltage). Hos 1,1 % af patienterne i optrapningsfasen med nevirapin med umiddelbar frigivelse opstod der svært eller livstruende udslæt, der blev betragtet som nevirapin-relateret. Hos 1,4 % og 0,2 % af de grupper, der fik henholdsvis 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse og nevirapin-depottabletter i randomiseringsfasen, opstod der svært udslæt. Der blev ikke rapporteret nogle livstruende (grad 4) udslæt relateret til nevirapin under randomiseringsfasen af dette studie. Seks tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom blev indberettet i dette studie; 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 200 mg nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt randomiseret til enten 400 mg nevirapin-depottabletter én gang dagligt (n = 295) eller fortsætte behandling med nevirapin med umiddelbar frigivelse (n = 148). I dette studie blev der ikke set udslæt af grad 3 eller 4 i nogen af de to behandlingsgrupper.

*Hepatobiliært*

De hyppigst forekommende laboratorietest abnormiteter er forhøjede leverfunktionstests (LFT), inkl. ALAT, ASAT, GGT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk forhøjede GGT-niveauer 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 nøje monitorering (se pkt. 4.4).

I studie 1100.1486 (VERxVE) med behandlingsnaive patienter var optrapningsdosis 200 mg nevirapin med umiddelbar frigivelse én gang dagligt i 14 dage, hvorefter patienterne blev randomiseret til enten 200 mg nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin-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. Data på potentielle symptomer på hepatiske hændelser blev indsamlet prospektivt. Ved alle patientbesøg frem til sidste patient fuldførte uge 144, blev der foretaget bivirkningsregistrering. Incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser i optrapningsfasen med 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse var 0,5 %. Efter optrapningsfasen var incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser 2,4 % i gruppen, der fik nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse og 1,6 % i gruppen, der fik nevirapin-depottabletter. 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 frigivelse og oral suspension med 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller didanosin, 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 Syndrom/toksisk epidermal nekrolyse overgangssyndrom er blevet rapporteret hos 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. Tilfælde af nevirapin-overdosering efter indtagelse af doser mellem 800-6.000 mg/dag i op til 15 dage har været rapporteret. Patienter har oplevet ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, søvnmangel, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, svimmelhed, opkastninger, stigning i transsaminaser og vægttab. Alle disse hændelser fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret om et tilfælde af massiv overdosis hos et nyfødt barn. Den indtagne dosis var 40 gange større end den anbefalede dosis på 2 mg/kg/dag. Mild isoleret neutropeni og hyperlaktæmi blev observeret hos barnet. Det forsvandt spontant inden for 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-nukleosid revers transkriptasehæmmere. ATC-kode: J05AG01.

Virkningsmekanisme

Nevirapin er en ikke-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI) af hiv-1. Nevirapin er en non-kompetitiv inhibitor af hiv-1 revers transkriptase, men har ikke nogen signifikant biologisk hæmmende effekt på hiv-2 revers transkriptase eller på eukaryotisk dna-polymeraser , , , eller .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC50-værdi (koncentration for 50 % hæmning) 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 cellerlinjer. Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod isolater fra gruppe O hiv-1 eller hiv-2.

I kombination med efavirenz viste nevirapin en stærk antagonistisk anti-hiv-1-aktivitet *in vitro* (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 NRTIerne abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin. Nevirapins anti-hiv-1-aktivitet blev *in vitro* hæmmet af anti-HBV-midlet adefovir og af anti-HCV-midlet 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 V106A afhængigt af virusstammen og den anvendte cellelinje. Tiden for udvikling af resistens over for nevirapin i cellekulturer blev ikke ændret, når selektionen omfattede nevirapin i kombination med adskillige andre NNRTI-lægemidler.

Genotypisk analyse af isolater fra antiretroviralnaive patienter, der havde oplevet virologisk svigt (n=71) med nevirapin administreret en 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 på grund af en bivirkning eller forbigående øget virusbelastning i løbet af studiet, blev der foretaget genotypeanalyse. Analysen af disse prøver fra patienter, der fik nevirapin-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 doseringsform (tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller depotform én gang dagligt).

De observerede mutationer var forventelige ved et nevirapin-baseret behandlingsregime. 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-depottabletter, og én patient med Y188N af dem behandlet med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse; ud fra fænotype kunne resistens over for nevirapin bekræftes.

Krydsresistens

*In vitro* er der set hurtig fremkost 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 behandlingsregime med etravirin formentligt 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 transskriptase.

Kliniske resultater

Nevirapin er blevet evalueret i 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, åben-label studie hos patienter, der er overgået fra to gange dagligt nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse 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 200 mg nevirapin med umiddelbar frigivelse én gang dagligt i 14 dage og derefter blev randomiseret til at få enten 200 mg nevirapin med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin-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-tabletter med umiddelbar frigivelse**n=508\* | **Nevirapin-depottabletter**n=505 |
| **Køn** |  |  |
| - Mænd | 85 % | 85 % |
| - Kvinder | 15 % | 15 % |
| **Race** |  |  |
| - Kaukasisk | 74 % | 77 % |
| - Negroid | 22 % | 19 % |
| - Asiatisk | 3 % | 3 % |
| - Andet\*\* | 1 % | 2 % |
| **Region** |  |  |
| - Nordamerika | 30 % | 28 % |
| - Europa | 50 % | 51 % |
| - Latinamerika | 10 % | 12 % |
| - Afrika | 11 % | 10 % |
| **Baseline plasma-hiv-1-RNA (log10-kopier/ml)** |  |  |
| - Gennemsnit (standardafvigelse) | 4,7 (0,6) | 4,7 (0,7) |
| - <100.000 | 66 % | 67 % |
| - >100.000 | 34 % | 33 % |
| **Baseline CD4-celletal (celler/mm3)** |  |  |
| - Gennemsnit (SD) | 228 (86) | 230 (81) |
| **Hiv-1 subtype** |  |  |
| - 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 48 ugers-resultaterne fra VERxVE-studiet (1100.1486). Disse resultater omfatter alle patienter randomiseret efter 14 dages optrapningsfase med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse, og som fik mindst én dosis blindet lægemiddel.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse****n=506** | **Nevirapin-depottabletter****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- Rebound | 2,6 %3,4 % | 1,0 %2,2 % |
| Fik seponeret lægemidlet før uge 48 | 18,2 % | 15,8 % |
| - Død- Bivirkninger- Andet\*\* | 0,6 %8,3 %9,3 % | 0,2 %6,3 %9,4 % |

\* Omfatter patienter, der efter randomisering fik mindst én dosis blindet lægemiddel. Patienter udgået under optrapningsfasen 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.

Efter uge 48 var den gennemsnitlige ændring i CD4-celletallet i forhold til baseline, på henholdsvis 184 celler/mm3 og 197 celler/mm3 for dem, der fik nevirapin-tabletter med umiddelbar udløsning, og dem, der fik nevirapin-depottabletter.

Tabel 3 viser resultaterne efter uge 48 i studie 1100.1486 (efter randomisering) pr. baselinevirusbelastning.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Antal med respons/samlet antal (%)** | **Forskel i %****(95 % konfidensinterval)** |
|  | **Nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse** | **Nevirapin-depottabletter** |
| Baseline-hiv-1-virus-belastningsstratum (kopier/ml) |  |  |  |
| - < 100.000- >100.000 | 240/303 (79,2 %)144/203 (70,9 %) | 267/311 (85,0 %)142/194 (73,2 %) | 6,6 (0,7, 12,6)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 optrapningsfasen 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 frigivelse, og 409 fik 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-tabletter med umiddelbar frigivelse** | **Nevirapin-depottabletter** |
|  | **Baseline (gennem­snit) n=503** | **Uge 48 (gennem­snit) 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 hos den enkelte patient fra baseline til uge 48-værdier og er ikke blot en simpel forskel mellem hhv. de gennemsnitlige baselineværdier og uge 48-værdierne.

*Patienter, der skifter fra nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse* *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-depottabletter evalueret. I dette åbne studie blev 443 patienter, der allerede var på et antiviralt regime med 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt og med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, randomiseret i et 2:1-forhold til at få 400 mg nevirapin-depottabletter én gang dagligt eller 200 mg nevirapin-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 frigivelse før inkludering i studie 1100.1526.

24 uger efter randomisering til TRANxITION-studiet havde henholdsvis 92,6 % og 93,6 % af de patienter, der fik enten 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt eller 400 mg nevirapin-depottabletter 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 4/7 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 reducere viralbelastningen. I dette 48-ugers studie var der ingen uventede sikkerhedsfund i nogen af doseringsgrupperne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I et enkeltdosisstudie (studie 1100.1485) undersøgtes nevirapins farmakokinetik hos 17 raske frivillige ved nevirapin-depottabletter. 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-depottabletter hos 24 hiv-1-inficerede patienter, der skiftede fra kronisk behandling med nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse til nevirapin-depottabletter. Nevirapins AUC0-24,ss og Cmin,ss målt efter 19 dages fastende dosering af 400 mg nevirapin-depottabletter én gang dagligt, var henholdsvis ca. 80 % og 90 % af AUC0-24,ss og Cmin,ss målt ved dosering af 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse to gange dagligt. Den geometriske middelværdi for nevirapin Cmin,ss var 2.770 ng/ml.

Ved dosering af nevirapin-depottabletter 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. Nevirapine "Teva B.V." kan tages sammen med eller uden mad.

Nogle patienter, der tager andre nevirapin depottablet-formuleringer, har indrapporteret, at der kan forekomme rester i fæces, som kan ligne intakte tabletter. Baseret på de tilgængelige data har dette ikke haft nogen effekt på den terapeutiske virkning af disse andre formuleringer.

Distribution

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 i mennesket. Nevirapin passerer let placenta og spores i modermælk. Nevirapin er ca. 60 % bundet til plasmaproteiner i plasmakoncentrationsområdet 1-10 µg/ml. Nevirapin-koncentrationen 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 200 mg nevirapin 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, glucuronid-konjugater og den urinære ekskretion af glucuronid-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 befolkningsgrupper

*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 i nevirapins farmakokinetik. 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 at supplere nevirapin-behandlingen hos voksne 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 tablet 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.

*Nedsat nyrefunktion*

Et *steady state-*studie blev udført, som 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 i 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 200 mg tablet med umiddelbar frigivelse. De var som minimum behandlet 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 hepatisk dysfunktion bør monitoreres nøje med henblik på lægemiddel induceret toksicitet.

I et enkeltdosis farmakokinetisk studie med 200 mg nevirapin-tabletter med umiddelbar frigivelse hos hiv-negative patienter med mild 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 antyder, at patienter med forværring af den hepatiske funktion og ascites risikerer akkumulering af nevirapin i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapin inducerer 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-tabletter med umiddelbar frigivelse indeholdt et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf 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-depottabletter 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-tabletter med umiddelbar frigivelse.

*Ældre personer*

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. Negroide 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 frigivelse 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 af 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 variabel i mellem patienterne, især dem på to måneder.

I studie 1100.1518. undersøgtes farmakokinetikken for nevirapin-depottabletter i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 85 patienter (3 til < 18 år), som fik vægt- eller legemsoverfladearealjusteret nevirapin med umiddelbar 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 10 dage. Den geometriske middelværdi-ratio for nevirapin-depottabletter i forhold til nevirapin-tabletter med umiddelbar 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 én gang dagligt depotdoseringsform. Geometriske middelværdier for trough-dosiskoncentrationer af nevirapin-depottabletter ved steady state i plasma var hhv. 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-depottabletter i henhold til studie 1100.1486.

Enkeltdosis-, parallelgruppe-, biotilgængelighedsstudier (studie1100.1517 og 1100.1531) viste, at 50 mg og 100 mg nevirapin-depottabletter havde depotkarakteristika for forlænget absorptionstid og lavere maksimalkoncentrationer i lighed med, hvad der blev fundet ved sammenligning mellem 400 mg depottabletten og 200 mg nevirapin-tabletten med umiddelbar frigivelse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhed, farmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. 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 ikke på grund af en genotoksisk virkningsmekanisme.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon (K-25)

Polyethylenoxid 303

Polyethylenoxid 1105

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/alu/PVC-aluminiumblisterpakning

Pakningsstørrelser: 10, 10×1, 30, 30×1, 60, 60×1, 90, 90×1, 100 og 100×1 stk. depottabletter.

HDPE-beholder med børnesikret, forseglet PP-skruelåg med tørremiddel

Pakningsstørrelser: 30 stk. depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56617

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. august 2024