

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Mylan 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 400 mg depottablett innehåller 398 mg laktos som monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nevirapine används i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av HIV-1-infektion hos vuxna, ungdomar och barn från 3 år och uppåt och som kan svälja tablett (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

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

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

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

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar 3 år och äldre

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

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

För pediatrika patienter som är 3 år eller äldre, bör undersökas om andra depottabletter, t ex 50 mg och 100 mg depottabletter, finns tillgängliga.

Barn under 3 år

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

För patienter under 3 år ska undersökas om dosformen oral suspension med omedelbar frisättning finns tillgänglig (se respektive Produktresumé).

Överväganden vid dosering

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

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

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

Viss toxicitet fordrar att nevirapinbehandlingen avbryts, se avsnitt 4.4.

Speciella patientgrupper

Äldre personer

Nevirapin har inte undersökts hos patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

För vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance ≥ 20 ml/min behöver inte denna dosjustering, se avsnitt 5.2. För pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys rekommenderas att patienten får en extra dos nevirapin oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, som motsvarar 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av nevirapin oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapinclearance. Nevirapin depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

Patienter med svår leversvikt (Child-Pugh C) eller utgångsvärde för ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet får inte behandlas förrän utgångsvärdet för ASAT/ALAT stabiliserats vid < 5 gånger normalvärdet.

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

Samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risk för minskad plasmakoncentration och försämrad klinisk effekt av nevirapin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

De första 18 veckornas behandling med nevirapin är en kritisk period som kräver noggrann monitorering av patienterna med avseende på svåra och livshotande hudreaktioner (t ex fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)) och allvarlig hepatit/leversvikt. Risken är störst för att leverbiverkningar och hudreaktioner inträffar under de första 6 behandlingsveckorna. Det finns dock risk för att leverbiverkningarna kvarstår efter denna tidsperiod och monitoreringen ska fortsätta med täta intervall. Kvinnligt kön och höga CD4-värden ($> 250/\text{mm}^3$ hos vuxna kvinnor och $> 400/\text{mm}^3$ hos vuxna män) vid start med nevirapinbehandling associeras med större risk för leverbiverkningar om patienten har detekterbar HIV-1 RNA i plasma dvs. ≥ 50 kopior/ml - vid insättning av nevirapin. Eftersom allvarlig och livshotande levertoxicitet har observerats i kontrollerade och okontrollerade studier, framförallt hos patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, bör nevirapin inte ordineras till vuxna kvinnor med mer än 250 CD4-celler/ mm^3 eller till vuxna män med mer än 400 CD4-celler/ mm^3 med detekterbar HIV-1 RNA i plasma såvida inte nyttan uppväger risken.

I vissa fall har leverskadan fortskridit trots utsättning av behandlingen. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på hepatit, svåra hudreaktioner eller överkänslighetsreaktioner måste avbryta nevirapinbehandling och omedelbart söka läkare. Nevirapin får inte återinsättas efter allvarliga lever- hud- eller överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3).

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

Hudreaktioner

Svåra och livshotande hudreaktioner, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, huvudsakligen under de första 6 veckornas behandling. Hudreaktionerna har inkluderat fall av Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och överkänslighetsreaktioner karakteriserade av hudutslag, allmänpåverkan och påverkan på inre organ. Patienterna ska följas noggrant under de första 18 veckornas behandling. Patienterna ska även följas noga om isolerade hudutslag förekommer.

Behandlingen med nevirapin måste avbrytas hos patienter som utvecklar svåra hudutslag eller hudutslag med allmänpåverkan (som feber, hudblåsor, munsår, konjunktivit, ansiktsödem, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla) inklusive Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys. Nevirapin måste sättas ut och ska ej återinsättas hos patienter som uppvisar överkänslighetsreaktioner (karaktäriserade av hudutslag samt allmänpåverkan, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan) se avsnitt 4.4.

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

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

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

Vissa riskfaktorer för att utveckla allvarliga hudreaktioner har identifierats, bl. a bristande följsamhet när det gäller den initiala doseringen under insättningsperioden och lång fördröjning

mellan de första symtomen och kontakt med läkare. För kvinnor förefaller risken större än för män att utveckla hudutslag, vare sig de behandlas med nevirapin eller får behandling som inte innehåller nevirapin.

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

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

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

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

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karakteriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan måste behandlingen med nevirapin avbrytas permanent och får ej återinsättas (se avsnitt 4.3).

Leverreaktioner

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

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

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

Kvinnligt kön och förhöjt antal CD4-celler vid insättning av nevirapin till ej tidigare behandlade patienter är förknippat med större risk för leverbiverkningar. I en retrospektiv analys av poolade kliniska studier med nevirapintabletter med omedelbar frisättning hade kvinnor tre gånger högre risk än män för symtomatiska leverbiverkningar, ofta associerade med hudutslag (5,8 % resp. 2,2 %). Ej tidigare behandlade patienter oavsett kön med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med höga CD4-värden när behandlingen med nevirapin påbörjades hade högre risk för symtomatiska leverbiverkningar med nevirapin. Patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm³ hade 12 gånger högre risk för symtomatiska

leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm³ (11,0 % resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden > 400 celler/mm³ (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm³). Denna ökade risk för toxicitet baserad på CD-4 nivå har inte setts hos patienter med ej detekterbar (dvs. < 50 kopior/ml) virusmängd i plasma.

Patienter ska informeras om att leverreaktioner är en av de allvarliga biverkningarna med nevirapin, vilket kräver noggrann kontroll under de första 18 veckorna. De ska informeras om att symtom som tyder på hepatit ska föranleda utsättning av nevirapin och att de omedelbart ska söka läkare bl. a för kontroll av leverprover.

Levermonitorering

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

Avvikande leverfunktionsvärden har rapporterats under behandling med nevirapin, vissa under de första veckornas behandling.

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

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

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

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

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

Om ASAT eller ALAT stiger till mer än 5 gånger normalvärdet under behandlingen, ska nevirapin omedelbart sättas ut. Om ASAT och ALAT återvänder till utgångsvärdet och om patienten inte har några kliniska tecken eller symtom på hepatit, hudutslag, allmänpåverkan eller andra fynd som antyder nedsatt organfunktion, kan det vara möjligt att återinsätta nevirapin, efter bedömning från fall till fall, med en initial dos av nevirapin med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar och därefter nevirapin depottabletter en gång per dag. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om förändringen i leverfunktion återkommer, ska nevirapin sättas ut permanent.

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

Leversjukdomar

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

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

Andra varningar

Postexpositionsprofylax: Svår levertoxicitet, såsom transplantationskrävande leverinsufficiens, har rapporterats hos personer utan HIV-infektion, som fått upprepade doser med nevirapin depottablett som postexpositionsprofylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av nevirapin depottablett för PEP har inte utvärderats i någon specifik studie, detta gäller särskilt frågan om behandlingens duration. Från denna användning avrådes därför bestämt.

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

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

Hormonella antikonceptionsmedel, fränsett depo-medroxiprogesteronacetat (DMPA), ska inte användas som enda antikonceptionsmetod av kvinnor som behandlas med nevirapin, eftersom nevirapin kan sänka plasmakoncentrationen av dessa läkemedel. Av detta skäl rekommenderas barriärantikonception (t ex kondom). I de fall postmenopausal hormonbehandling används under behandling med nevirapin, bör dess terapeutiska effekt följas.

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

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

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att samtidig behandling med rifampicin och nevirapin bör undvikas. Dessutom ska följande kombinationer med nevirapin undvikas; efavirenz, ketokonazol, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med kobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (om inte samtidig behandling med lågdos ritonavir) (se avsnitt 4.5).

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

Laktos: Nevirapine Mylan depottabletter innehåller 398 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos.

Patienter med sällsynta ärftliga problem av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
VIRUSHÄMMANDE MEDEL		
ANTIRETROVIRALA MEDEL		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} EF Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Nevirapin och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Nevirapin och abakavir kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lamivudin 150 mg två gånger dagligen	Ingen skillnad i apparent clearance eller distributionsvolym för lamivudin, vilket tyder på att nevirapin inte har någon inducerande effekt på clearance av lamivudin.	Lamivudin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} EF Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tenofovir 300 mg en gång dagligen	Plasmanivåerna av tenofovir är oförändrade vid samtidig administrering med nevirapin. Plasmanivåerna av nevirapin ändrades inte vid samtidig administrering av tenofovir.	Tenofovir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.

<p>Zidovudin</p> <p>100-200 mg tre gånger dagligen</p>	<p>Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96)</p> <p>Zidovudin C_{min} EF</p> <p>Zidovudin C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.</p>	<p>Zidovudin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p> <p>Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV-sjukdom, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.</p>
<p>NNRTI</p>		
<p>Efavirenz</p> <p>600 mg en gång dagligen</p>	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86)</p> <p>Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81)</p> <p>Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>Samtidig behandling med efavirenz och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4), på grund av additiv toxicitet och att det inte är någon fördel beträffande effekt, jämfört med endera NNRTI enbart (för resultat från 2NN studie, se avsnitt 5.1 nevirapinformuleringar med omedelbar frisättning).</p>
<p>Delavirdin</p>	<p>Interaktionen har inte studerats.</p>	<p>Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Etravirin</p>	<p>Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.</p>	<p>Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Rilpivirin</p>	<p>Interaktionen har inte studerats.</p>	<p>Samtidig behandling med nevirapin och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>PROTEASHÄMMARE</p>		

<p>Atazanavir/ritonavir</p> <p>300/100 mg en gång dagligen</p> <p>400/100 mg en gång dagligen</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71)</p> <p>Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02)</p> <p>Atazanavir/ C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60)</p> <p>Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24)</p> <p>(jämfört med 300/100 mg utan nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43)</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	<p>Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Darunavir/ritonavir</p> <p>400/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)</p> <p>Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32)</p> <p>Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82)</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>Darunavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Fosamprenavir</p> <p>1400 mg två gånger dagligen</p>	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)</p> <p>Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85)</p> <p>Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49)</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>Nevirapin skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförelse av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).</p>

<p>Fosamprenavir /ritonavir</p> <p>700/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (kapslar)</p> <p>400/100 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	<p>En ökning av dosen lopinavir/ritonavir till 533/133 mg (4 kapslar) eller 500/125 mg (5 tabletter med 100/25 mg per styck) två gånger dagligen med föda rekommenderas vid kombination med nevirapin. Dosjustering av nevirapin är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (oral lösning)</p> <p>300/75 mg/m² två gånger dagligen</p>	<p><u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m² två gånger dagligen med föda, vid kombination med nevirapin, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.</p>
<p>Ritonavir</p> <p>600 mg två gånger dagligen</p>	<p>Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapin: samtidig tillförelse av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.</p>	<p>Ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.</p>	<p>Saquinavir/ritonavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir</p> <p>500/200 mg två gånger dagligen</p>	<p>Inga specifika studier av läkemedel-läkemedels-interaktion har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C_{min}.</p>	<p>Tipranavir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.</p>

INTRÄDESHÄMMARE		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C _{min} EF Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) jämfört med historiska kontroller Nevirapinkoncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTEGRASHÄMMARE		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymerna, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och nevirapin.	Samtidig behandling med nevirapin med elvitegravir i kombination med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	Inga kliniska data finns tillgängliga. På grund av metaboliseringsvägen för raltegravir förväntas ingen interaktion.	Raltegravir och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 jämfört med historiska kontroller.	Klaritromycinexponeringen minskade signifikant, 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> intracellulärkomplex, kan den sammanlagda aktiviteten mot patogenen ändras. Alternativ till klaritromycin, som azitromycin bör övervägas. Noggrann övervakning för att upptäcka avvikande leverfunktion rekommenderas.

Rifabutin 150 eller 300 mg en gång dagligen	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) En klinisk icke-relevant ökning i apparent clearance för nevirapin (med 9 %) jämfört med historiska data har rapporterats.	Ingen signifikant effekt på medelvärdet för PK-parametrar för rifabutin och nevirapin har setts. Rifabutin och nevirapin kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interindividuella variabiliteten kan dock vissa patienter få en stor ökning i rifabutinexponering och kan därmed ha högre risk för rifabutintoxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C _{min} EF Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med nevirapin bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapinexponering: ↑ 100% jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för nevirapin, ska försiktighet iakttagas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: det var ingen signifikant skillnad i farmakokinetiska parametrar för nevirapin.	Dosökning för itraconazol skall övervägas när de två läkemedlen används samtidigt.
Ketokonazol 400 mg en gång dagligen	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} EF Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

ANTIVIRALA MEDEL MOT KRONISK HEPATIT B OCH C

Adefovir	Resultat från <i>in vitro</i> studier visade en svag antagonistisk effekt av adefovir på nevirapin (se avsnitt 5.1), detta har inte bekräftats i kliniska studier och minskad effekt förväntas inte. Adefovir påverkade inte någon av de vanliga CYP-isoformerna kända för att vara involverade i human läkemedelsmetabolism och utsöndras via njurarna. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Adefovir och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Boceprevir	Boceprevir metaboliseras delvis av CYP3A4/5. Samtidig administrering av boceprevir med läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3/5 kan öka eller minska exponeringen. Plasma dalkoncentrationerna för boceprevir sänktes när det administrerades tillsammans med en NNRTI med liknande metabolismväg som nevirapin. Det kliniska utfallet av den observerade sänkningen av boceprevir dalkoncentrationerna har inte direkt bedömts.	Samtidig administrering av boceprevir och nevirapin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Entecavir	Entecavir är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P 450 (CYP450) enzymer. På grund av metaboliseringsvägen för entecavir, förväntas ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion.	Entecavir och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Interferoner (pegylerade interferon alfa 2a och alfa 2b)	Interferoner har ingen känd effekt på CYP3A4 eller 2B6. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Interferoner och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Ribavirin	Resultat från <i>in vitro</i> studier visade en svag antagonistisk effekt av ribavirin på nevirapin (se avsnitt 5.1), detta har inte bekräftats i kliniska studier och minskad effekt förväntas inte. Ribavirin hämmar inte cytokrom P450 enzymer och det finns inga bevis från toxicitets studier att ribavirin inducerar leverenzymen. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.

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

Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} EF NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	inte fastställt avseende säkerhet och effekt.
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} EF Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med nevirapin bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
VÄXTBASERADE PRODUKTER		
Johannesört	Serumkoncentrationen av nevirapin kan reduceras av samtidig behandling med naturprodukter som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar metaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturprodukter som innehåller johannesört får inte kombineras med nevirapin (se avsnitt 4.3). Om en patient redan använder johannesört, bör halten nevirapin och om möjligt virusnivån kontrolleras och johannesört sättas ut. Halten nevirapin kan öka när johannesört sätts ut och dosen av nevirapin kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel, (se avsnitt 4.4 och 4).

Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm³ med detekterbart HIV-1 RNA i plasma (50 eller fler kopior/ml), ska detta tas med i övervägandet vid beslut

om terapi (se avsnitt 4.4). Det finns inte tillräckligt med evidens för att bekräfta att ökad risk för toxicitet inte föreligger för gravida kvinnor vid icke detekterbar virusmängd (mindre än 50 HIV-1 kopior/ml i plasma) och mer än 250 CD4-celler/mm³ vilket har observerats för tidigare behandlade kvinnor som sätts in på nevirapin. Alla randomiserade studier som har studerat detta exkluderade specifikt gravida kvinnor och gravida kvinnor var underrepresenterade i både kohortstudier och metaanalyser.

Amning

Nevirapin passerar med lätthet placenta och återfinns i bröstmjolk.

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

Fertilitet

Nedsatt fertilitet har observerats i råttor i reproduktionstoxikologiska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

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

Tabell 1: Insättningsperiod med nevirapin med omedelbar frisättning

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga	granulocytopeni
Sällsynt	anaemi
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	buksmärtor, illamående, diarré
Mindre vanliga	kräkningar
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga	gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)
Sällsynta	hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet)(0,09 %)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	hudutslag (6.7 %)
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %), angioödem, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga	artralgi, myalgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	utmattning, pyrexia
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	avvikande leverfunksionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

Tabell 2: Underhållsbehandling med nevirapine

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga	anaemi, granulocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga	hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet) (1,6 %)
Mindre vanliga	gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	hudutslag (5.7 %)
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,6 %), angioödem, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga	artralgi, myalgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	utmattning

Mindre vanliga	pyrexia
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

Beskrivning av vissa biverkningar

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

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

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

Metabola parametrar

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

Antiviral kombinationsterapi har kopplats till metabola avvikelser som hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatasemi (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har också rapporterats när nevirapin har använts i kombination med andra antiretrovirala medel: pankreatit, perifer neuropati och trombocytopeni. Dessa biverkningar är vanligt förekommande vid behandling med andra antiretrovirala medel och kan förväntas förekomma när nevirapin används i kombination med andra medel. Det är dock osannolikt att dessa biverkningar beror på nevirapinbehandlingen. Hepato-renalt syndrom har rapporterats i sällsynta fall.

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

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

Hud och subkutan vävnad

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

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

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

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

Lever och gallvägar

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

I studie 1100.1486 (VERxVE) fick patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala läkemedel en insättningsbehandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Patienterna som inkluderades hade CD4-värden $<250/\text{mm}^3$ hos kvinnor och $>400/\text{mm}^3$ hos män. Data beträffande potentiella symtom på hepatiska händelser samlades prospektivt under studien. Säkerhetsdata inkluderade alla patientbesök tills den sista patienten fullbordat studievecka 144. Incidensen av symtomatiska leverhändelser under insättningsfasen med nevirapin med omedelbar frisättning var 0,5 %. Efter insättningsperioden var incidensen symtomatiska leverhändelser 2,8 % i gruppen med nevirapin med omedelbar frisättning och 1,6 % i gruppen nevirapin depottabletter. Totalt var incidensen

leverbiverkningar jämförbar mellan män och kvinnor som enrollerades i VERxVE.

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

Pediatrikpopulation

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inte någon känd antidot som kan användas vid överdos av nevirapin. Fall av överdosering av nevirapin med omedelbar frisättning har rapporterats i doser från 800 till 6000 mg per dag i upp till 15 dagar. Patienter har drabbats av ödem, erythema nodosum, trötthet, feber, huvudvärk, sömnlöshet, illamående, lunginfiltrat, hudutslag, yrsel, kräkningar, förhöjda transaminaser och viktnedgång. Alla dessa effekter avtog när behandling med nevirapin avbröts.

Pediatrikpopulation

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, (Icke nukleosidanalog, omvänd transkriptashämmare), ATC-kod: J05A G01.

Verkningsmekanism

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett EC₅₀-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1 isolat från subtyperna A, B, C, D, F, G och H och cirkulerande rekombinanta former (CRF),

CRF01_AE, CRF02_AG och CRF12_BF som replikerade i humana embryonala njur 293 celler. I ett urval av 2923 kliniska isolat, huvudsakligen av subtyp B HIV-1, var medelvärdet för EC₅₀ 90 nM. Liknande EC₅₀-värden uppnåddes när den antivirala aktiviteten av nevirapin mättes i mononukleära celler i perifert blod, makrofager som härstammar från monocytter eller lymfoblastoida cellinjer. Nevirapin har ingen antiviral aktivitet i cellkultur gentemot grupp O HIV-1 isolat eller HIV-2 isolat.

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

Resistens

Isolerade HIV-1-celler med minskad mottaglighet (100 - 250 gånger) för nevirapin utvecklas i cellkultur. Genotypiska analyser visade mutationer i HIV-1 RT-genen Y18C och/eller V106A beroende på vilken virusstam och cellinje som användes. Tiden till framträdande av nevirapinresistens i cellkulturen ändrades inte när urvalet inkluderade nevirapin i kombination med flera andra NNRTI.

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

Genotypisk analys genomfördes på isolat från 86 antiretroviralt naiva patienter, som avbröt VERxVE-studien (1100.1486) efter virologisk svikt (rebound, partiellt svar) eller biverkningar eller som hade en övergående ökning av virusmängden under hela studien. Analysen av dessa prov från patienter som fick nevirapin med omedelbar frisättning två gånger per dag eller nevirapin depottabletter en gång per dag i kombination med tenofovir och emtricitabin, visade att isolat från 50 patienter innehåller resistensmutationer förväntade med en nevirapinbaserad regim. Av dessa 50 patienter, utvecklade 28 resistens mot efavirenz och 39 utvecklade resistens mot etravirin (den vanligaste utvecklade resistensmutationen var Y181C). Det var ingen skillnad mellan beredningsformerna (omedelbar frisättning två gånger dagligen eller depottabletter en gång dagligen).

De mutationer som observerades vid svikt var de som förväntas med en nevirapinbaserad regim. Två nya substitutioner i kodon som tidigare associerats med nevirapinresistens observerades: en patient med Y181I i gruppen som fick nevirapin depottabletter och en patient med Y188N i gruppen som fick nevirapin med omedelbar frisättning; resistens mot nevirapin bekräftades genom fenotypanalys.

Korsresistens

Snabb utveckling av HIV-stammar som är korsresistenta mot NNRTI har observerats *in vitro*. Korsresistens mot delavirdin och efavirenz kan väntas efter virologisk svikt med nevirapin. Beroende på resultaten av resistenstestningen, kan en etravirinnehållande behandling användas därefter.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Kliniska studier med depottabletter

Den kliniska effekten av nevirapin depottabletter baseras på 48-veckors-data från en randomiserad, dubbel-blind, double-dummy fas 3-studie (VERxVE - studie1100.1486) med behandlingsnaiva patienter och på 24-veckors-data från en randomiserad öppen studie med byte från nevirapin med omedelbar frisättning två gånger dagligen till nevirapin depottabletter en gång dagligen (TRANxITION - studie1100.1526).

Behandlingsnaiva patienter

VERxVE (studie1100.1486) är en fas 3-studie i vilken behandlingsnaiva patienter fick nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller nevirapin 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Randomiseringen stratifierades genom screening av HIV-1 RNA-nivån ($\leq 100\ 000$ kopior/ml och $> 100\ 000$ kopior/ml). Ett urval av demografiska och baseline karakteristika visas i tabell 1.

Tabell 1: Demografiska och baseline sjukdomskaraktäristika i studie1100.1486

	Nevirapin med omedelbar frisättning n=508*	Nevirapin depottabletter n=505
Kön		
- Man	85 %	85 %
- Kvinna	15 %	15 %
Etnicitet		
- Vit	74 %	77 %
- Svart	22 %	19 %
- Asiat	3 %	3 %
- Övriga **	1 %	2 %
Region		
- Nordamerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latinamerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
Baseline plasma HIV-1 RNA (\log_{10} kopior/ml)		
- Genomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66 %	67 %
- $>100\ 000$	34 %	33 %
Baseline CD4 värde (celler/mm³)		
- Genomsnitt (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 subtyp		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

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

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

Tabell 2 beskriver resultatet vecka 48 i VERxVE-studien (1100.1486). Resultatet inkluderar alla patienter som randomiserades efter insättningsperioden med nevirapin med omedelbar frisättning

under 14 dagar och som fick minst en dos av de blindade läkemedlen.

Tabell 2: Resultat vecka 48 i studie 1100.1486*

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

* Inkluderar patienter som fick minst en dos av blindad studiemedicinering efter randomisering. Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.

** Inkluderar patienter förlorade från uppföljning, återtaget medgivande till deltagande i studien, brist på compliance, brist på effekt, graviditet mm.

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

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

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

	Antal som svarade/totalt antal (%)		Skillnad i % (95 % KI)
	Nevirapin med omedelbar frisättning	Nevirapin depottabletter	
Baseline HIV-1 virusmängd stratum (kopior/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Totalt	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

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

Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.

** Baseras på Cochrans statistik med kontinuitetskorrigering för beräkningen av varians.

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

Lipider, Förändring från baseline

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

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

	Nevirapin med omedelbar frisättning			Nevirapin depottabletter		
	Baseline (medel) n=503	Vecka 48 (medel) n=407	Ändring i procent* n=406	Baseline (medel) n=505	Vecka 48 (medel) n=419	Ändring i procent* n=419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Total kolesterol. (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Total kolesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglycerider (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

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

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

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

Pediatriskpopulation

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Farmakokinetiken av nevirapin har studerats i en studie (studie 1100.1485) med engångsdosering av nevirapin depottabletter till 17 friska frivilliga försökspersoner. Den relativa biotillgängligheten av nevirapin 400 mg depottabletter jämfört med två 200 mg tabletter med omedelbar frisättning, var ca 75 %. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen var 2060 ng/ml uppmätt i genomsnitt 24,5 timmar efter administrering av 400 mg nevirapin depottabletter.

Farmakokinetiken för nevirapin depottabletter har också studerats i en studie (studie 1100.1489) med

upprepad dosering till 24 HIV-1 infekterade patienter som bytte från långvarig behandling med nevirapin tabletter med omedelbar frisättning till nevirapin depottabletter. $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ för nevirapin vid fasta efter 19 dagars administrering av nevirapin 400 mg depottabletter en gång per dag uppmättes till ca 80 % resp. 90 % av $AUC_{0-24,ss}$ och $C_{min,ss}$ uppmätt när patienterna behandlades med nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag. Geometriskt medelvärde för nevirapin $C_{min,ss}$ var 2 770 ng/ml.

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

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

Distribution

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

Metabolisering och eliminering

In vivo-studier hos människa och *in vitro*-studier av humana levermikrosomer har visat att nevirapin genomgår en omfattande biotransformation via cytokrom P450- katalyserad (oxidativ) metabolism till flera hydroxylerade metaboliter. *In vitro*-studier av humana levermikrosomer visar att den oxidativa metabolismen av nevirapin främst medieras av cytokrom P450 isoenzymer från CYP3A-familjen, även om andra isoenzymer kan spela en mindre roll. I en massbalans/utsöndringsstudie med 8 friska manliga försökspersoner gavs 200 mg nevirapin 2 gånger dagligen tills steady state uppnått och därefter 50 mg ^{14}C -nevirapin i engångsdos. Av den radioaktivt märkta dosen återfanns $91,4 \pm 10,5\%$, varav huvuddelen återfanns i urin ($81,3 \pm 11,3\%$), vilket är den främsta utsöndringsvägen jämfört med faeces ($10,1 \pm 1,5 \%$). Mer än 80 % av radioaktiviteten i urin härrörde från glukuronidkonjugat av hydroxylerade metaboliter. De främsta vägarna för metabolisering och utsöndring hos människa är således cytokrom P450-metabolism, glukuronidkonjugering och utsöndring av glukuroniderade metaboliter i urinen. Endast en liten fraktion, $< 5 \%$, av radioaktiviteten i urinen bestod av modersubstansen motsvarande $< 3 \%$ av totaldosen, vilket visar att renal utsöndring av modersubstansen spelar en obetydlig roll för eliminationen.

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

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos med omedelbar frisättning har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt ($50 \leq CL_{cr} < 80$ ml/min), måttlig ($30 \leq CL_{cr} \leq 50$ ml/min) eller kraftigt

nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Nedsatt njurfunktion (lätt, måttligt och kraftigt) ledde inte till någon signifikant ändring av farmakokinetiken för nevirapin. Hos patienterna med dialyskrävande ESRD fann man AUC för nevirapin reducerat med 43,5% under en veckas administrering. Dessutom sågs ackumulering av nevirapins hydroximetaboliter i plasma. Resultatet antyder att nevirapindoseringen för vuxna kan ökas med ytterligare en 200 mg tablett med omedelbar frisättning för varje dialysbehandling för att kompensera för effekterna på clearance av nevirapin. För patienter med $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min behövs ingen justering av nevirapindosen. Till barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion, som genomgår dialys rekommenderas att ge patienterna ytterligare en dos Nevirapin oral suspension eller tablett med omedelbar frisättning, motsvarande 50 % den dagliga dosen, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapin clearance. Nevirapin depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och nevirapin med omedelbar frisättning bör användas.

Nedsatt leverfunktion

I en steady state-studie jämfördes 46 patienter med:

- mild (n=17; Ishak score 1-2),
- måttlig (n=20; Ishak score 3-4),
- eller svår (n=9; Ishak score 5-6, Child-Pugh A hos 8 patienter, för 1 patient användes inte Child-Pugh score) leverfibros användes som mått på nedsatt leverfunktion.

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

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

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

Kön

I den multinationella 2NN-studien med nevirapin med omedelbar frisättning, genomfördes en populationsfarmakokinetisk substudie med 1077 patienter varav 391 kvinnor. De kvinnliga patienterna uppvisade 13,8% lägre clearance av nevirapin än de manliga patienterna. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant. Eftersom varken kroppsvikt eller kroppsmasseindex (BMI) påverkar clearance av nevirapin, kan könsskillnaden inte förklaras med kroppsstorlek.

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

Äldre personer

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

Pediatrik population

Information beträffande farmakokinetiken för nevirapin har huvudsakligen hämtats från två källor: en studie på barn i Sydafrika under 48 veckor (BI 1100.1368) som inkluderade 123 HIV-1-positiva barn, utan tidigare antiretroviral behandling, i åldrarna 3 månader - 16 år; samt en sammanvägd analys av fem studier av PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) som inkluderade 495 patienter i åldrarna 14 dagar till 19 år.

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

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

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

I studier av biologisk tillgänglighet vid endosadministrering till parallella grupper (studie 1100.1517 och 1100.1531) uppvisade nevirapin 50 mg och 100 mg depottabletter karakteristika för förlängd absorption och lägre maximal koncentration, liknande fynden när 400 mg depottabletter jämfördes med 200 mg med omedelbar frisättning. Uppdelning av totaldosen 200 mg i fyra doser à 50 mg i stället för två doser à 100 mg, ledde till 7-11% större total absorption, men med jämförbar frisättningshastighet. Den observerade farmakokinetiska skillnaden mellan 50 mg och 100 mg nevirapin depottabletter är inte kliniskt relevant. Nevirapin depottabletter 50 mg kan därför användas som ett alternativ till den något större 100 mg tabletten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visar inga särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier baserade på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförsel och genotoxicitet. I carcinogenicitetsstudier framkallade nevirapin levertumörer hos råttor och möss. Dessa fynd är troligen relaterade till att nevirapin är en stark inducerare av leverenzym, däremot ej resultatet av gentoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56204

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-09-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-11-22