

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viramune 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (vattenfritt).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 318 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, ovala, bikonvexa tabletter. Ena sidan är präglad med koden ”54 193” avdelad som ”54” och ”193”. Andra sidan är märkt med företagets symbol. Tablettskåran är inte avsedd för delning av tablett.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Viramune används i kombination med antiretrovirala medel för behandling av HIV-1-infektion hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar (se avsnitt 4.2).

Den kliniska erfarenheten med Viramune härrör främst från kombinationsbehandling med omvända transkriptas-hämmare av nukleosidtyp. Valet av fortsatt behandling efter Viramune ska baseras på klinisk erfarenhet och resistenstestning (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Viramune bör administreras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

#### Dosering

##### *Patienter 16 år och äldre*

Den rekommenderade dosen av Viramune är en tablett à 200 mg 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 tablett à 200 mg två gånger dagligen i kombination med minst två antiretrovirala läkemedel.

Vid glömd dos som upptäcks inom 8 timmar efter att dosen skulle ha tagits, ska den missade dosen tas så fort som möjligt. Om en dos glöms och det gått mer än 8 timmar, ska patienten ta nästa dos vid den ordinarie tidpunkten.

### *Överväganden vid dosering*

För patienter som får hudutslag vid doseringen 200 mg/dag under insättningsperioden på 14 dagar, ska dosen inte ökas förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sättas in p.g.a. 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 2 veckor.

Viss toxicitet fordrar att Viramune-behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

### *Äldre*

Nevirapin har inte undersökts hos patienter över 65 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance  $\geq 20$  ml/min behöver inte denna dosjustering, se avsnitt 5.2.

### *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).

### *Pediatrik population*

Viramune 200 mg tabletter kan användas enligt doseringsrekommendationen ovan även för större barn, särskilt ungdomar under 16 år, som väger mer än 50 kg och/eller med en kroppsytta större än  $1,25 \text{ m}^2$  enligt Mostellers formel. För barn i denna åldersgrupp som väger under 50 kg eller med en kroppsytta mindre än  $1,25 \text{ m}^2$  finns Viramune i form av oral suspension som doseras efter kroppsvikt eller kroppsytta (se produktresumén för Viramune oral suspension).

### Barn under tre års ålder

För patienter yngre än 3 år och för övriga ålderskategorier finns en oralsuspension med direkt frisättning tillgänglig (se respektive produktresumé).

### Administreringssätt

Tabletterna ska tas med vätska, och bör inte krossas eller tuggas. Viramune kan tas med eller utan föda.

## **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 p.g.a. 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 förrän utgångsvärdet för ASAT/ALAT stabiliserats vid  $< 5$  gånger normalvärdet.

Återinsättning om förhöjda leverfunktionsprov snabbt uppträder hos patienter som under tidigare behandling med Viramune hade ASAT eller ALAT  $> 5$  gånger normalvärdet, och där förändringen i leverfunktion återkommer (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

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

Viramune 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 lever- och hudreaktioner skall inträffa 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 nevirapin -behandling löper större risk för leverbiverkningar om patienten har detekterbar HIV-1 RNA i plasma dvs.  $\geq 50$  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/ $\text{mm}^3$  eller till vuxna män med mer än 400 CD4-celler/ $\text{mm}^3$  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 nevirapin -behandlingen 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, samt 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 Viramune.

Samtidig tillförsel av prednison (40 mg/dag under de första 14 dagarnas Viramune behandling) har icke visats leda till minskad incidens nevirapin -relaterade 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 med 200 mg dagligen 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 rådats 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 i de fall hudutslag förekommer under insättningsperioden på två veckor, ska dosen inte ökas förrän hudutslagen har försvunnit. Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

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

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

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karaktäriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan ska behandlingen med VIRAMUNE måste avbrytas permanent. Nevirapin får ej återinsättas under dessa förhållanden (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 > 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. Kvinnor har 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. I en retrospektiv översikt över främst patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, hade kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm<sup>3</sup> 12 gånger högre risk för symtomatiska

leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0 % resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden > 400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm<sup>3</sup>). 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 av 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 inkl. 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 två månadernas behandling, efter 3 månaders behandling och därefter regelbundet. Kontroller bör genomföras om patienten har symtom som tyder på hepatit och/eller överkänslighet.

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 dosering av 200 mg/dag under 14 dagar och därefter 400 mg/dag. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om förändringen i leverfunktion återkommer, ska nevirapin sättas ut permanent.**

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

### Lever sjukdomar

Säkerhet och effekt för Viramune har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Viramune 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 Viramune-doser som postexpositionsprofylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av Viramune 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 Depot-medroxiprogesteronacetat (DMPA), ska inte användas som enda antikonceptionsmetod av kvinnor som behandlas med Viramune, 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 Viramune 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 Viramune inte visats orsaka glukosstörningar.

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

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

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, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant

Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att samtidig behandling med rifampicin och nevirapin bör undvikas. Dessutom ska följande kombinationer med Viramune 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).

Laktos: Viramune tabletter innehåller 636 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos. Patienter med sällsynta ärftliga problem av galaktosintolerans t ex galaktosemi, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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, när dessa data fanns tillgängliga. EF = ej fastställd ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen ändring

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL</b>		
<b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92 – 1,27) Didanosin C <sub>min</sub> EF Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79 – 1,21)	Didanosin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Viramune och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89 – 1,03) Stavudin C <sub>min</sub> EF Stavudin C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86 – 1,03)  Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 100-200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60 – 0,96) Zidovudin C <sub>min</sub> EF Zidovudin C <sub>max</sub> $\downarrow$ 0,70 (0,49 – 1,04)  Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.	Zidovudin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.  Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.
<b>NNRTI</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66 – 0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,68 (0,65 – 0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> $\downarrow$ 0,88 (0,77 – 1,01)	Samtidig behandling med efavirenz och Viramune 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).
Delavirdin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Etravirin	Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<b>PROTEASHÄMMARE</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen 400/100 mg en gång dagligen	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48 – 0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20 – 0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60 – 0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65 – 1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27 – 0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85 – 1,24) (jämfört med 300/100 mg utan nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17 - 1,34) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22 – 1,43) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09 – 1,25)</p>	Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97 – 1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79 – 1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14 – 1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12 – 1,44) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20 – 1,82) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02 – 1,37)</p>	Darunavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55 – 0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49 – 0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63 – 0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19 – 1,40) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21 – 1,49) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14 – 1,37)</p>	Viramune skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77 – 1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69 – 0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85 – 1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05 – 1,24) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10 - 1,35) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03 – 1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Lopinavir/ritonavir (kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53 – 0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28 – 0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62 – 0,95)	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 Viramune. Dosjustering av Viramune är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen	<u>Pediatrikska patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56 – 1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25 – 0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64 – 1,16)	Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen med föda, vid kombination med Viramune, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79 – 1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76 -1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78 -1,07)  Nevirapin: samtidig tillförelse av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika läkemedel-läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTRÄDESHÄMMARE</b>		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6 – 1,55) Maravirok $C_{\min}$ EF Maravirok $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94 - 2,52) jämfört med historiska kontroller  Nevirapin-koncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTEGRASHÄMMARE</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Viramune.	Samtidig behandling med Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62 – 0,76) Klaritromycin $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30 – 0,64) Klaritromycin $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69 – 0,86)  Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16 – 1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68 – 1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21 – 1,80)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapin $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevirapin $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,24 jämfört med historiska kontroller.	Klaritromycin-exponeringen minskade signifikant, 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> intracellulär-komplex, 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 <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84 - 1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09 - 1,51)  Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84 - 1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86 - 1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>max</sub> ↑ 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 Viramune har setts. Rifabutin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interindividuella variabiliteten kan dock vissa patienter få en stor ökning i rifabutinxponering och kan därmed ha högre risk för rifabutin-toxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96 - 1,28) Rifampicin C <sub>min</sub> EF Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91 - 1,22)  Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C <sub>max</sub> ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med Viramune bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88 - 1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86 - 1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85 - 0,99)  Nevirapin-exponering: ↑100% jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för Viramune, ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> EF Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42 - 0,73)  Nevirapin: plasma-nivåer: ↑ 1,15 - 1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

<b>ANTIVIRALA MEDEL MOT KRONISK HEPATIT B OCH C</b>		
Adefovir	Resultat från in vitro 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Ribavirin	Resultat från in vitro 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 lever enzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och Viramune 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-läkemedelsinteraktions studier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta nivåer av båda. Resultaten av DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450 inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om samtidig administrering med Viramune, 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 Viramune kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>SYRAHÄMMANDE MEDEL</b>		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts.  Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
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.
<b>ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Depot-medroxiprogesteronacetat (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 Viramune påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C <sub>min</sub> EF EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Viramune (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med Viramune inte fastställts avseende säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C <sub>min</sub> EF NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C <sub>min</sub> EF Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Viramune bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
<b>VÄXTBASERADE PRODUKTER</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Serumkoncentrationen av nevirapin kan reduceras av samtidig behandling med naturprodukter som innehåller johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Anledningen är att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturprodukter som innehåller johannesört får inte kombineras med Viramune (se avsnitt 4.3). Om en patient redan använder johannesört, bör halten nevirapin och om möjligt virusnivån kontrolleras och johannesört sätts ut. Halten nevirapin kan öka när johannesört sätts ut och dosen av Viramune kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

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



## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel, (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm<sup>3</sup> med detekterbart HIV-1 RNA i plasma (50 eller fler kopior), 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 i plasma) och mer än 250 CD4-celler/mm<sup>3</sup> 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 om förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock, skall patienterna informeras om att de kan få biverkningar som trötthet under behandlingen med Viramune. Därför bör man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner. Om patienten upplever trötthet de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterats med Viramune, i alla kliniska studier, är hudutslag, allergiska reaktioner, hepatit, onormala leverfunktionsvärden, illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, trötthet, feber, huvudvärk och myalgi.

Erfarenheten efter marknadsintroduktionen av nevirapin visar att de allvarligaste biverkningarna är Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, allvarlig hepatit/leversvikt och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom karaktäriserad av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärtor, 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 Viramune, har rapporterats.

Frekvenserna har estimerats baserat på poolade data från kliniska studier för biverkningar som bedömts vara relaterade till Viramune-behandling.

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

#### *Blodet och lymfsystemet*

Vanliga granulocytopeni  
Mindre vanliga anemi

#### *Immunsystemet*

Vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urticaria)  
Mindre vanliga anafylaktisk reaktion  
Sällsynta läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga huvudvärk

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga illamående, kräkningar, buksmärtor, diarré

#### *Lever och gallvägar*

Vanliga hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet (1,9 %))  
Mindre vanliga gulsot  
Sällsynta fulminant hepatit (som kan vara dödlig)

#### *Hud och subkutan vävnad*

Mycket vanliga hudutslag (12,5%)  
Mindre vanliga Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %),  
angioödem, urtikaria

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga artralgi, myalgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga pyrexia, trötthet

#### *Undersökningar*

Vanliga avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda aminotransferaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi)  
Mindre vanliga Minskat fosfor i blodet; ökat blodtryck

#### Beskrivning av vissa biverkningar

I studie 1100.1090 från vilken huvuddelen av de relaterade biverkningarna (n=28) rapporterades, hade patienterna som erhöll placebo högre incidens av granulocytopeni (3,3 %) än patienterna som erhöll nevirapin (2,5 %).

Anafylaktisk reaktion har identifierats via uppföljning efter marknadsintroduktion men har inte observerats i randomiserade, kontrollerade kliniska studier. Frekvensen uppskattades via statistisk beräkning baserat på totala antalet patienter exponerade för nevirapin i randomiserade kliniska studier (n=2718).

Minskat fosfor i blodet och ökat blodtryck observerades i kliniska studier med samtidig administrering med tenofovir/emtricitabin.

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (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 E används i kombination med andra medel. Det är dock osannolikt att dessa biverkningar beror på nevirapin-behandlingen. Hepato-renalt syndrom har rapporterats i sällsynta fall.

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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. Viramune medförde hudutslag hos 12,5% av patienterna på kombinationsbehandling i kontrollerade studier.

Hudutslagen är vanligen milda till måttliga, makulopapulära erytematösa hudruptioner, med eller utan pruritus, lokaliserade till bålen, ansiktet och extremiteterna. Överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk reaktion, angioödem och urtikaria) har rapporterats. Hudutslag förekommer enbart eller i samband med läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, karakteriserad 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).

#### *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).

#### Pediatrik population

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, desamma 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 placebokontrollerad studie, var frekvensen allvarlig läkemedelsrelaterad granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Enstaka fall av Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toxisk epidermal nekrolys syndrom har rapporterats i denna patientgrupp.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns inte någon känd antidot som kan användas vid överdosering med nevirapin. Fall av överdosering med nevirapin 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.

#### Pediatrik population

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: Antivirala för systemisk bruk, icke nukleosidanalogue, omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A G01.

#### Verkningsmekanism

Nevirapin är en NNRTI av HIV-1. Nevirapin är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas, men har inte någon biologiskt signifikant hämmande effekt på HIV-2 omvänt transkriptas eller på eukaryota DNA polymeras  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett  $EC_{50}$ -värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1 isolat från clade 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  $EC_{50}$  90 nM. Liknande  $EC_{50}$ -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 resistens-associerade substitutioner:

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L och M230L.

### 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 etravirin-innehållande 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.

### Kliniska resultat

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

### Studier av behandlingsnaiva patienter

#### *2NN studien*

Den dubbla studien av icke nukleosidanaloger 2 NN var en randomiserad, öppen, multicenter, prospektiv studie som jämförde NNRTI Viramune, efavirenz och båda läkemedlen tillsammans.

1216 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter med plasma HIV-1 RNA > 5000 kopior/ml vid baseline fördelades på Viramune 400 mg en gång dagligen, Viramune 200 mg två gånger dagligen, efavirenz 600 mg en gång dagligen eller Viramune (400 mg) och efavirenz (800 mg) en gång dagligen, plus stavudin och lamivudin under 48 veckor.

Primär endpoint, terapivikt, definierades som mindre än 1 log<sub>10</sub> minskning av plasma HIV-1 RNA under de första 12 veckorna, eller två på varandra följande mätningar av mer än 50 kopior/ml från och med vecka 24, eller sjukdomsprogression.

Medianåldern var 34 år och ca 64 % av patienterna var män, medianvärde av antalet CD4 celler var 170 och 190 celler per mm<sup>3</sup> i gruppen Viramune två gånger dagligen respektive efavirenz-gruppen. Det var inga signifikanta skillnader i demografiska eller utgångskaraktäristika mellan behandlingsgrupperna.

Den på förhand bestämda primära effektjämförelsen gjordes mellan behandlingsgrupperna Viramune två gånger dagligen och efavirenz.

Behandling med nevirapin två gånger dagligen och behandling med efavirenz skilde sig inte signifikant ( $p=0,091$ ) beträffande effekt mätt som behandlingssvikt, eller någon anledning till terapissvikt inklusive virologisk svikt.

Samtidig användning av nevirapin (400 mg) plus efavirenz (800 mg) var associerat med den högsta frekvensen kliniska biverkningar och den högsta andelen behandlingssvikt (53,1 %). Eftersom behandlingsgruppen med nevirapin plus efavirenz inte gav ytterligare effekt och förorsakade fler biverkningar än varje läkemedel givet var för sig, rekommenderas inte denna behandling.

Tjugo procent av patienterna som fördelats till nevirapin två gånger dagligen och 18 % av patienterna som fördelats till efavirenz hade minst en grad 3 eller 4 klinisk biverkning. Klinisk hepatit rapporterades som en klinisk biverkning hos 10 (2,6 %) och 2 (0,5 %) av patienterna i gruppen nevirapin två gånger dagligen respektive efavirenz-gruppen. Andelen patienter med minst en grad 3 eller 4 lever-associerad toxisk-laboratorieavvikelse var 8,3 % i gruppen nevirapin två gånger dagligen och 4,5 % i gruppen efavirenz. Av patienterna med en grad 3 eller 4 lever-associerad toxisk laboratorieavvikelse var andelen patienter med samtidig infektion med hepatit B eller hepatit C-virus 6,7 % respektive 20,0 % i gruppen nevirapin två gånger dagligen samt 5,6 % respektive 11,1 % i efavirenz-gruppen.

### *2NN Tre-års-uppföljning*

Detta är en retrospektiv multicenter-studie som jämför den antivirala effekten under 3 år av Viramune och efavirenz i kombination med stavudin och lamivudin hos 2NN patienter från vecka 49 till vecka 144. Patienter som deltog i 2NN studien och fortfarande deltog i aktiv uppföljning vid vecka 48, när studien stängdes och fortfarande behandlades av studiekliniken, tillfrågades om de ville delta i denna studie. Primär endpoint i studien (procent patienter med terapissvikt) och sekundära endpoint liksom underhålls-behandlingen var lik den ursprungliga 2NN-studien.

Ett svar på Viramune som varade minst 3 år dokumenterades i denna studie, och ekvivalens inom ett intervall av 10 % demonstrerades mellan Viramune 200 mg två gånger dagligen och efavirenz med avseende på terapissvikt. Varken primär ( $p = 0,92$ ) eller sekundära endpoint visade någon statistiskt signifikant skillnad mellan efavirenz och Viramune 200 mg två gånger dagligen.

### Studier av patienter med behandlingserfarenhet

#### *NEFA-studien*

NEFA-studien är en kontrollerad prospektiv randomiserad studie som utvärderade behandlingsalternativen för patienter som byter från behandling med proteashämmare utan detekterbar virusmängd till antingen Viramune, efavirenz eller abakavir. I studien randomiserades 460 vuxna som behandlades med två nukleosida omvända transkriptashämmare och minst en proteashämmare och vars plasmanivåer av HIV-1 RNA hade varit mindre än 200 kopior/ml under åtminstone de senaste 6 månaderna, till att byta från proteashämmare till Viramune (155 patienter), efavirenz (156) eller abakavir (149). Primär endpoint var död, progression till förvärvat immunbristsyndrom (AIDS) eller ökade HIV-1 RNA nivåer till 200 kopior eller mer per ml.

Vid 12 månader var Kaplan-Meiers estimat av sannolikheten för att uppnå endpoint, 10 % i Viramune -gruppen, 6 % i efavirenz-gruppen och 13 % i abakavir-gruppen ( $p=0,10$  enligt intention-to-treat analys).

Den totala incidensen av biverkningar var signifikant lägre (61 patienter, eller 41 %) i abakavir-gruppen än i nevirapin-gruppen (83 patienter, eller 54 %) eller i efavirenzgruppen (89 patienter, eller 57 %). Signifikant färre patienter i abakavir-gruppen (9 patienter, eller 6 %) än i nevirapin-gruppen (26 patienter, eller 17 %) eller i efavirenz-gruppen (27 patienter, eller 17 %) avbröt medicineringen på grund av biverkningar.

## Perinatal Transmission

Ett flertal studier har utförts som undersöker användningen av Viramune med hänsyn till perinatal transmission, i synnerhet HIVNET 012. Denna studie visade en signifikant minskning av transmissionen vid behandling med engångsdos av nevirapin (13,1 % (n=310) i Viramune gruppen, kontra 25,1 % (n=308) i den ultrakorta zidovudin-gruppen (p=0,00063)). Monoterapi med Viramune har associerats med utveckling av NNRTI-resistens. En engångsdos nevirapin i mödrar eller spädbarn kan leda till minskad effekt om en HIV behandlingsregim med nevirapin senare inleds i dessa patienter inom 6 månader eller mindre. Kombination av andra antiretrovirala medel med en engångsdos nevirapin dämpar uppkomsten av nevirapinresistens. När andra antiretrovirala läkemedel finns tillgängliga bör en engångsdosregim med Viramune kombineras med andra effektiva antiretrovirala läkemedel (som rekommenderas i internationellt erkända riktlinjer).

Den kliniska relevansen av dessa data för europeiska populationer har ej fastställts. Dessutom kan risken för hepatotoxicitet hos mor och barn inte uteslutas i de fall Viramune används i engångsdos för att förhindra vertikal överföring av HIV-1-infektion.

## Pediatrik population

Resultatet av 48-veckorsanalysen av den Sydafrikanska studien BI 1100.1368 bekräftade att dosgrupperna 4/7 mg/kg och 150 mg/m<sup>2</sup> nevirapin tolererades väl och var effektiva vid behandling av barn utan tidigare antiretroviral behandling. En tydlig förbättring av procent CD4+-celler observerades fram till vecka 48 för båda dosgrupperna. Båda doseringarna reducerade därmed virusbelastningen effektivt. I denna 48-veckors-studie fann man inga oväntade säkerhetsfynd i någonda dosgruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Viramune tabletter och oral suspension har visats vara bioekvivalenta och är utbytbara vid doser upp till 200 mg.

Absorption: Nevirapin absorberas till mer än 90 % efter oral tillförsel till friska försökspersoner och vuxna med HIV-1-infektion. Den absoluta biotillgängligheten hos 12 friska vuxna efter engångsdosering var  $93 \pm 9\%$  (medelvärde  $\pm$  SD) efter intag av 50 mg i tablettform och  $91 \pm 8\%$  efter oral tillförsel av en lösning. Maximal plasmakoncentration,  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ), uppnåddes 4 timmar efter intag av 200 mg som engångsdos. Efter upprepad tillförsel av nevirapin ökade den maximala koncentrationen linjärt i dosintervallet 200-400 mg/dag. Enligt litteratordata från 20 HIV-infekterade patienter anges steady state,  $C_{\text{max}}$   $5,74 \mu\text{g/ml}$  ( $5,00 - 7,44$ ) och  $C_{\text{min}}$   $3,73 \mu\text{g/ml}$  ( $3,20 - 5,08$ ) med AUC  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0-143,5$ ) hos patienter som fick 200 mg nevirapin två gånger dagligen. Andra publikationer stöder dessa slutsatser. Effektiviteten vid långtidsbehandling förefaller vara mest sannolik hos patienter med minimikoncentration av nevirapin som överstiger  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

Distribution: Nevirapin är en lipofil substans och förekommer huvudsakligen i icke joniserad form vid fysiologiskt pH. Efter intravenös tillförsel till friska vuxna, var distributionsvolymen ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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.

Metabolism 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 <sup>14</sup>C-nevirapin i engångsdos. Av den radioaktivt märkta dosen återfanns 91,4 ± 10,5%, varav huvuddelen återfanns i urin (81,3 ± 11,3%), vilket är den främsta utsöndringsvägen jämfört med faeces (10,1 ± 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 moderssubstansen motsvarande < 3 % av totaldosen, vilket visar att renal utsöndring av moderssubstansen 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.

*Nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), måttlig ( $30 \leq \text{CLcr} \leq 50$  ml/min) eller kraftigt nedsatt njurfunktion ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ( $\text{CLcr} > 80$  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 nevirapin-doseringen kan ökas med ytterligare 200 mg VIRAMUNE för varje dialysbehandling för att kompensera för effekterna på clearance av nevirapin. För patienter med  $\text{CLcr} \geq 20$  mg/min behövs ingen justering av nevirapin-dosen.

*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 Viramune 200 mg 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  $C_{\text{min}}$  koncentration). Patienter med nedsatt leverfunktion bör monitoreras noga beträffande läkemedelsinducerad toxicitet.

I en farmakokinetisk endosstudie (200 mg) av HIV-negativa patienter med mild 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 endos-studie inte visa inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken vid upprepad dosering (se avsnitt 4.4).

#### *Kön och äldre*

I den multinationella 2NN-studien, 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. Farmakokinetiken för nevirapin hos HIV-infekterade vuxna förefaller inte att påverkas av ålder (19-68 år) eller ras (färgade, latinamerikaner, vita). Nevirapin har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 år.

#### *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/m<sup>2</sup> två gånger per dag (efter två veckors tillvänjning med 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier. I karcinogenicitetsstudier 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**

Mikrokristallin cellulosa  
Laktos (som monohydrat)  
Povidon K 25  
Natriumstärkelseglykolat  
Kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Startförpackning

Tryckförpackning av Al/PVC. Varje blisterkarta innehåller 7 tabletter. Förpackningen innehåller 2 blisterkartor (14 tabletter).

### Förpackningar avsedda för underhållsbehandling

Tryckförpackning av Al/PVC. Varje blisterkarta innehåller 10 tabletter. Förpackningarna innehåller 6 eller 12 blisterkartor (60 eller 120 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/001 (60 tabletter)  
EU/1/97/055/003 (120 tabletter)  
EU/1/97/055/004 (14 tabletter)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 05 februari 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral suspension innehåller 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

Varje flaska innehåller 2,4 g nevirapin (som hemihydrat) i 240 ml Viramune oral suspension.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje ml oral suspension innehåller 150 mg sackaros, 162 mg sorbitol, 1,8 mg metylparahydroxibensoat och 0,24 mg propylparahydroxibensoat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Vit till benvit homogen suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Viramune används i kombination med antiretrovirala medel för behandling av HIV-1-infektion hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar (se avsnitt 4.2).

Den kliniska erfarenheten med Viramune härrör främst från kombinationsbehandling med omvända transkriptas-hämmare av nukleosidtyp. Valet av fortsatt behandling efter Viramune ska baseras på klinisk erfarenhet och resistenstestning (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Viramune bör administreras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

#### Dosering

##### *Patienter 16 år och äldre*

Den rekommenderade dosen av Viramune är 20 ml (200 mg) oral suspension 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 20 ml (200 mg) oral suspension två gånger dagligen i kombination med minst två antiretrovirala läkemedel.

Viramune finns också tillgängligt som 200 mg tabletter för patienter 16 år eller äldre, eller för äldre barn, särskilt ungdomar, som väger 50 kg eller mer eller med en kroppsytta som är mer än 1,25 m<sup>2</sup>.

Vid glömd dos som upptäcks inom 8 timmar efter att dosen skulle ha tagits, ska den missade dosen tas så fort som möjligt. Om en dos glöms och det gått mer än 8 timmar, ska patienten ta nästa dos vid den ordinarie tidpunkten.

#### *Överväganden vid dosering*

För patienter som får hudutslag vid doseringen 200 mg/dag (4 mg/kg/dag eller 150 mg/m<sup>2</sup>/dag till barn) under insättningsperioden på 14 dagar, ska dosen inte ökas förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sättas in p.g.a. 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 2 veckor.

Viss toxicitet fordrar att Viramune-behandlingen avbryts, (se avsnitt 4.4).

#### *Äldre*

Nevirapin har inte undersökts specifikt hos patienter äldre än 65 år.

#### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance  $\geq 20$  ml/min behöver inte denna dosjustering, se avsnitt 5.2.

#### *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 mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Den totala dagsdosen ska inte överskrida 400 mg för någon patient. Viramune kan doseras till barn antingen baserat på kroppsytta eller kroppsvikt enligt följande:

Baserat på kroppsytta med användning av Mostellers formel är den rekommenderade orala dosen för barn i alla åldrar 150 mg/m<sup>2</sup> en gång per dag under två veckor och därefter 150 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen.

Beräkning av den volym Viramune oral suspension (50 mg/5 ml) som ska användas för barn vid dosering baserad på kroppsytta 150 mg/m<sup>2</sup>:

<b>Kroppsytta (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Volym (ml)</b>
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

Mostellers formel: 
$$\text{Kroppsytta (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}}{3600}}$$

Dosering enligt vikt: den rekommenderade orala dosen för barn upp till 8 år är 4 mg/kg en gång dagligen under 2 veckor och därefter 7 mg/kg två gånger dagligen. För patienter 8 år och äldre rekommenderas 4 mg/kg en gång per dag under 2 veckor och därefter 4 mg/kg två gånger per dag.

Beräkning av volym Viramune oral suspension (50 mg/5 ml) som ska användas för barn efter insättningsperioden på 2 veckor.

Viktintervall (kg) för patienter < 8 år som baserat på kroppsvikt får 7 mg/kg	Viktintervall (kg) för patienter ≥ 8 år som baserat på kroppsvikt får 4 mg/kg	Volym (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Hos patienter under 16 års ålder som behandlas med Viramune oral suspension bör vikten eller kroppsytan kontrolleras regelbundet för att undersöka om doseringen behöver justeras.

#### Administreringssätt

Det är viktigt att hela den uppmätta dosen Viramune oral suspension administreras. Som hjälp finns en dosspruta i förpackningen. Om andra mått används (t ex dosmått eller tesked för större doser) är det viktigt att måttet rengörs så att kvarvarande oral suspension tas bort fullständigt. Viramune kan tas med eller utan föda.

### 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 p.g.a. 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 förrän utgångsvärdet för ASAT/ALAT stabiliserats vid < 5 gånger normalvärdet.

Återinsättning om förhöjda leverfunktionsprov snabbt uppträder hos patienter som under tidigare behandling med Viramune hade ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet, och där förändringen i leverfunktion återkommer (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

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

Viramune 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 lever- och hudreaktioner skall inträffa 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 med höga CD4-värden ( $>250/\text{mm}^3$  hos vuxna kvinnor och  $>400/\text{mm}^3$  hos vuxna män) vid start med nevirapin-behandlingen löper större risk för leverbiverkningar om patienten har detekterbar HIV-1 RNA i plasma d.v.s.  $\geq 50$  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  $250 \text{ CD4-celler}/\text{mm}^3$  eller till vuxna män med mer än  $400 \text{ CD4-celler}/\text{mm}^3$ , 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 nevirapin-behandlingen 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, samt 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 Viramune behandling) har icke visats leda till minskad incidens nevirapin-relaterade 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 med 200 mg dagligen (4 mg/kg/dag eller  $150 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  till barn) 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 rådats 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 i de fall hudutslag förekommer under insättningsperioden på två veckor, ska dosen inte ökas förrän hudutslagen har försvunnit. Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens. Noggrann monitorering av pediatrika patienter rekommenderas, särskilt under de första 18 behandlingsveckorna, eftersom dessa patienter kan vara mindre benägna att lägga märke till eller rapportera hudreaktioner.

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

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

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karaktäriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan ska behandlingen med nevirapin avbrytas permanent. Nevirapin får ej återinsättas under dessa förhållanden (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 nevirapin användning.

Ökade nivåer av ASAT och ALAT > 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 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. Kvinnor har 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. I en retrospektiv översikt över främst patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, hade kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm<sup>3</sup> 12 gånger högre risk för symtomatiska leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0% resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden > 400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm<sup>3</sup>). 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.



Patienten ska informeras om att leverreaktioner är en av de allvarliga biverkningarna, 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 inkl. 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 två månadernas behandling, efter 3 månaders behandling och därefter regelbundet. Kontroller bör genomföras om patienten har symtom som tyder på hepatit och/eller överkänslighet.

Om ASAT eller ALAT är > 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 dosering av 200 mg/dag under 14 dagar och därefter 400 mg/dag. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om förändringen i leverfunktion återkommer, ska nevirapin sättas ut permanent.**

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

### Leversjukdomar

Säkerhet och effekt för Viramune har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Viramune är kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3). Resultat av 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 fatale 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 Viramune-doser som postexpositionsprofylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av Viramune vid 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 depot-medroxiprogesteronacetat (DMPA), ska inte användas som enda antikonceptionsmetod av kvinnor som behandlas med Viramune, 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 Viramune 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 Viramune inte visats orsaka glukosstörningar.

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jirovecii pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 inte kan rekommenderas. Dessutom ska följande kombinationer med Viramune 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.

#### Överkänslighet

Sackaros: Viramune oral suspension innehåller 150 mg sackaros per ml. Patienter med sällsynta ärftliga problem av fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukrasomaltasbrist ska inte använda detta läkemedel.

Sorbitol: Viramune oral suspension innehåller 162 mg sorbitol per ml. Patienter med sällsynta ärftliga problem av fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Metyl och propylparahydroxibensoat: Viramune oral suspension innehåller metylpropylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt försenade).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Nevirapin är en inducerare av CYP3A och potentiellt av CYP2B6, med maximal induktion inom 2-4 veckor efter att flerdosbehandlingen påbörjats.

Hos substanser som metaboliseras på detta sätt kan plasmakoncentrationen minska vid samtidig tillförelse av nevirapin. Därför rekommenderas noggrann monitorering av den terapeutiska effekten av läkemedel som metaboliseras av P450 när de 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, när dessa data fanns tillgängliga. EF = ej fastställd, ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen ändring

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL</b>		
<b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92 – 1,27) Didanosin C <sub>min</sub> EF Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79 – 1,21)	Didanosin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Viramune och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.

Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89 – 1,03) Stavudin $C_{\min}$ EF Stavudin $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86 – 1,03)  Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 100-200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60 – 0,96) Zidovudin $C_{\min}$ EF Zidovudin $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,70 (0,49 – 1,04)  Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.	Zidovudin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.  Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV-sjukdom, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.
<b>NNRTI</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66 – 0,86) Efavirenz $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,68 (0,65 – 0,81) Efavirenz $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,88 (0,77 – 1,01)	Samtidig behandling med efavirenz och Viramune 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).

Delavirdin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin	Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<b>PROTEASHÄMMARE</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen 400/100 mg en gång dagligen	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48 – 0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20 – 0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60 – 0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65 – 1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27 – 0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85 – 1,24) (jämfört med 300/100 mg utan nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17 – 1,34) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22 – 1,43) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09 – 1,25)</p>	Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97 – 1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79 – 1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14 – 1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12 – 1,44) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20 – 1,82) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02 – 1,37)</p>	Darunavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55 – 0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49 – 0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63 – 0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19 – 1,40) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21 – 1,49) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14 – 1,37)</p>	Viramune skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).

Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	Amprenavir AUC $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77 – 1,03) Amprenavir $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,81 (0,69 – 0,96) Amprenavir $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85 – 1,10)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,14 (1,05 – 1,24) Nevirapin $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,22 (1,10 - 1,35) Nevirapin $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,13 (1,03 – 1,24)	Fosamprenavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,73 (0,53 – 0,98) Lopinavir $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,54 (0,28 – 0,74) Lopinavir $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,81 (0,62 – 0,95)	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 Viramune. Dosjustering av Viramune är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen	<u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,78 (0,56 – 1,09) Lopinavir $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,45 (0,25 – 0,82) Lopinavir $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,86 (0,64 – 1,16)	Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen med föda, vid kombination med Viramune, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79 – 1,07) Ritonavir $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76 -1,14) Ritonavir $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78 -1,07)  Nevirapin: samtidig tillförsel av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och VIRAMUNE kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika läkemedel-läkemedels- interaktionsstudier har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV $C_{\min}$ .	Tipranavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

<b>INTRÄDESHÄMMARE</b>		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6 – 1,55) Maravirok C <sub>min</sub> EF Maravirok C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94 - 2,52) jämfört med historiska kontroller  Nevirapin-koncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTEGRASHÄMMARE</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Viramune.	Samtidig behandling med Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62 – 0,76) Klaritromycin C <sub>min</sub> $\downarrow$ 0,44 (0,30 – 0,64) Klaritromycin C <sub>max</sub> $\downarrow$ 0,77 (0,69 – 0,86)  Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16 – 1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ 0 (0,68 – 1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin C <sub>max</sub> $\uparrow$ 1,47 (1,21 – 1,80)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapin C <sub>min</sub> $\uparrow$ 1,28 Nevirapin C <sub>max</sub> $\uparrow$ 1,24 jämfört med historiska kontroller.	Klaritromycin-exponeringen minskade signifikant, 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> intracellulär-komplex, 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 <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84 - 1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09 - 1,51)  Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84 - 1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86 - 1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>max</sub> ↑ 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 Viramune har setts. Rifabutin och Viramune 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 rifabutin-toxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96 - 1,28) Rifampicin C <sub>min</sub> EF Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91 - 1,22)  Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C <sub>max</sub> ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med Viramune bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88 - 1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86 - 1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85 - 0,99)  Nevirapin-exponering: ↑100% jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för Viramune, ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> EF Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42 - 0,73)  Nevirapin: plasma-nivåer: ↑ 1,15 - 1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).



<b>ANTIVIRALA MEDEL FÖR KRONISK HEPATIT B OCH C</b>		
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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 lever enzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och Viramune 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-läkemedelsinteraktions studier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta nivåer av båda. Resultaten av DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450 inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om samtidig administrering med Viramune, 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 Viramune kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>SYRAHÄMMANDE MEDEL</b>		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts.  Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
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.
<b>ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
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 Viramune påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C <sub>min</sub> EF EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Viramune (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med Viramune inte fastställts avseende säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C <sub>min</sub> EF NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C <sub>min</sub> EF Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Viramune bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
<b>VÄXTBASERADE PRODUKTER</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	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 Viramune (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 Viramune kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel, (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av VIRAMUNE till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm<sup>3</sup>, 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/ml/mm<sup>3</sup> vilket har observerats för tidigare behandlade kvinnor som sätts in på nevirapin. Alla randomiserade studier som har studerat detta exkluderade specifikt gravida kvinnor och gravida kvinnor var underrepresenterade i både kohortstudier och metaanalyser.

## Amning

Nevirapin passerar med lätthet placenta och återfinns i bröstmjölk.

HIV infekterade kvinnor bör inte amma sina barn för att undvika risken av en postnatal överföring av HIV. Ammande kvinnor som påbörjar behandling med VIRAMUNE 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 om förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock, skall patienterna informeras om att de kan få biverkningar som trötthet under behandlingen med Viramune. Därför bör man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner. Om patienten upplever trötthet de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterats med Viramune, i alla kliniska studier, är hudutslag, allergiska reaktioner, hepatit, onormala leverfunktionsvärden, illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, trötthet, feber, huvudvärk, och myalgi.

Erfarenheten efter marknadsintroduktionen av nevirapin visar att de allvarligaste biverkningarna är Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och allvarlig hepatit/leversvikt och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, karakteriserad av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärtor, 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 e, har rapporterats. Frekvenserna har estimerats baserat på poolade kliniska studiedata för som bedömts vara relaterade till e-behandling.

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

#### *Blodet och lymfsystemet*

Vanlig granulocytopeni  
Mindre vanlig anemi

#### *Immunsystemet*

Vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria)  
Mindre vanliga anafylaktisk reaktion  
Sällsynta: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga huvudvärk

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga illamående, kräkningar, buksmärta, diarré

#### *Lever och gallvägar*

Vanliga hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet (1,9 %))  
Mindre vanliga gulsot  
Sällsynta fulminant hepatit (som kan vara dödlig)

#### *Hud och subkutan vävnad*

Mycket vanliga hudutslag (12,5%)  
Mindre vanliga Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %), angioödem, urtikaria

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga artralgi, myalgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga pyrexia, trötthet

#### *Undersökningar*

Vanliga avvikande leverfunksionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda aminotransferaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, hypertransaminasemi)  
Mindre vanliga Minskat fosfor i blodet; ökat blodtryck

#### Beskrivning av vissa biverkningar

I studie 1100.1090 från vilken huvuddelen av de relaterade biverkningarna (n=28) rapporterades, hade patienterna som erhöll placebo högre incidens av granulocytopeni (3,3 %) än patienterna som erhöll nevirapin (2,5 %).

Anafylaktisk reaktion identifierades via uppföljning efter marknadsintroduktion men sågs inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier. Frekvensen uppskattades via statistisk beräkning baserat på totala antalet patienter exponerade för nevirapin i randomiserade kliniska studier (n=2718).

Minskat fosfor i blodet och ökat blodtryck observerades i kliniska studier med samtidig administrering med tenofovir/emtricitabin.

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (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 händelser 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 händelser beror på nevirapin-behandlingen. Hepato-renalt syndrom har rapporterats i sällsynta fall.

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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. Viramune medförde hudutslag hos 12,5% av patienterna på kombinationsbehandling i kontrollerade studier.

Hudutslagen är vanligen milda till måttliga, makulopapulära erytematösa huderuptioner, med eller utan pruritus, lokaliserade till bålen, ansiktet och extremiteterna. Överkänslighetsreaktion (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).

#### *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 förekom oftast. 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 förhöjd leverfunktion före behandling. De första 18 veckornas behandling är en kritisk period som kräver noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

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, desamma 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 placebokontrollerad studie, var frekvensen allvarlig läkemedelsrelaterad granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Enstaka fall av Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toxisk epidermal nekrolys syndrom har rapporterats i denna patientgrupp.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns inte någon känd antidot som kan användas vid överdosering med nevirapin. Fall av överdosering med Viramune 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.

### Pediatrik population

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: Antivirala för systemiskt bruk, icke nukleosidanalogue omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A G01.

### Verkningsmekanism

Nevirapin är en NNRTI av HIV-1. Nevirapin är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas, men har inte någon biologiskt signifikant hämmande effekt på HIV-2 omvänt transkriptas eller på eukaryota DNA polymeras  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ .

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett EC<sub>50</sub>-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1 isolat från clade 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 EC<sub>50</sub> 90 nM. Liknande EC<sub>50</sub>-värden uppnåddes när den antivirala aktiviteten av nevirapin mättes i mononukleära celler i perifert blod, makrofager som härstammar från monocyter 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 resistens-associerade substitutioner: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L och M230L.

## 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 etravirin-innehållande 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.

## Kliniska resultat

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

### Studier av behandlingsnaiva patienter

#### *2NN studien*

Den dubbla studien av icke nukleosidanaloger 2 NN var en randomiserad, öppen, multicenter, prospektiv studie som jämförde NNRTI nevirapin, efavirenz och båda läkemedlen tillsammans.

1216 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter med plasma HIV-1 RNA > 5000 kopior/ml vid baseline fördelades på Viramune 400 mg en gång dagligen, Viramune 200 mg två gånger dagligen, efavirenz 600 mg en gång dagligen eller Viramune (400 mg) och efavirenz (800 mg) en gång dagligen, plus stavudin och lamivudin under 48 veckor.

Primär endpoint, terapisvikt, definierades som mindre än 1 log<sub>10</sub> minskning av plasma HIV-1 RNA under de första 12 veckorna, eller två på varandra följande mätningar av mer än 50 kopior/ml från och med vecka 24, eller sjukdomsprogression.

Medianåldern var 34 år och ca 64 % av patienterna var män, medianvärde av antal CD4 celler var 170 och 190 celler per mm<sup>3</sup> i gruppen Viramune två gånger dagligen respektive efavirenz-gruppen. Det var inga signifikanta skillnader i demografiska eller utgångskaraktistika mellan behandlingsgrupperna.

Den på förhand bestämda primära effektjämförelsen gjordes mellan behandlingsgrupperna Viramune två gånger dagligen och efavirenz.

Behandling med nevirapin två gånger dagligen och behandling med efavirenz skilde sig inte signifikant (p=0,091) beträffande effekt mätt som behandlingssvikt, eller någon anledning till terapisvikt inklusive virologisk svikt.



Samtidig användning av nevirapin (400 mg) plus efavirenz (800 mg) var associerat med den högsta frekvensen kliniska biverkningar och den högsta andelen behandlingssvikt (53,1 %). Eftersom behandlingsgruppen med nevirapin plus efavirenz inte gav ytterligare effekt och förorsakade fler biverkningar än varje läkemedel givet var för sig, rekommenderas inte denna behandling.

Tjugo procent av patienterna som fördelats till nevirapin två gånger dagligen och 18 % av patienterna som fördelats till efavirenz hade minst en grad 3 eller 4 klinisk biverkning. Klinisk hepatit rapporterades som en klinisk biverkning hos 10 (2,6 %) och 2 (0,5 %) av patienterna i gruppen nevirapin två gånger dagligen respektive efavirenz-gruppen. Andelen patienter med minst en grad 3 eller 4 lever-associerad toxisk laboratorieavvikelse, var 8,3 % i gruppen nevirapin två gånger dagligen och 4,5 % i gruppen efavirenz. Av patienterna med en grad 3 eller 4 lever-associerad toxisk laboratorieavvikelse var andelen patienter med samtidig infektion med hepatit B eller hepatit C-virus 6,7 % respektive 20,0 % i gruppen nevirapin två gånger dagligen, samt 5,6 % respektive 11,1 % i efavirenz-gruppen.

### *2NN Tre-års-uppföljning*

Detta är en retrospektiv multicenter-studie som jämför den antivirala effekten under 3 år av Viramune och efavirenz i kombination med stavudin och lamivudin hos 2NN patienter från vecka 49 till vecka 144. Patienter som deltog i 2NN studien och fortfarande deltog i aktiv uppföljning vid vecka 48, när studien stängdes och fortfarande behandlades av studiekliniken, tillfrågades om de ville delta i denna studie. Primär endpoint i studien (procent patienter med terapivikt) och sekundära endpoint liksom underhållsbehandlingen var lik den ursprungliga 2NN-studien.

Ett svar på Viramune som varade minst 3 år dokumenterades i denna studie, och ekvivalens inom ett intervall av 10 % demonstrerades mellan Viramune 200 mg två gånger dagligen och efavirenz med avseende på terapivikt. Varken primär ( $p = 0,92$ ) eller sekundära endpoint visade någon statistiskt signifikant skillnad mellan efavirenz och Viramune 200 mg två gånger dagligen.

### Studier av patienter med behandlingserfarenhet

#### *NEFA-studien*

NEFA-studien är en kontrollerad prospektiv randomiserad studie som utvärderar behandlingsalternativen för patienter som byter från behandling med proteashämmare utan detekterbar virusmängd till antingen Viramune, efavirenz eller abakavir.

I studien randomiserades 460 vuxna som behandlades med två nukleosida omvända transkriptashämmare och minst en proteashämmare och vars plasmanivåer av HIV-1 RNA hade varit mindre än 200 kopior/ml under åtminstone de senaste 6 månaderna, till att byta från proteashämmare till Viramune (155 patienter), efavirenz (156) eller abakavir (149).

Primär endpoint var död, progression till förvärvat immunbristsyndrom (AIDS) eller ökade HIV-1 RNA nivåer till 200 kopior eller mer per ml.

Vid 12 månader var Kaplan-Meiers estimat av sannolikheten för att uppnå endpoint, 10 % i Viramune-gruppen, 6 % i efavirenz-gruppen och 13 % i abakavir-gruppen ( $p=0,10$  enligt intention-to-treat analys).

Den totala incidensen av biverkningar var signifikant lägre (61 patienter, eller 41 %) i abakavir-gruppen än i nevirapin-gruppen (83 patienter, eller 54 %) eller i efavirenz-gruppen (89 patienter, eller 57 %). Signifikant färre patienter i abakavir-gruppen (9 patienter, eller 6 %) än i nevirapin-gruppen (26 patienter, eller 17 %) eller i efavirenz-gruppen (27 patienter, eller 17 %) avbröt medicineringen på grund av biverkningar.

## Perinatal Transmission

Ett flertal studier har utförts som undersöker användningen av Viramune med hänsyn till perinatal transmission, i synnerhet HIVNET 012. Denna studie visade en signifikant minskning av transmissionen vid behandling med engångsdos av nevirapin (13,1 % (n=310) i Viramune gruppen, kontra 25,1 % (n=308) i den ultrakorta zidovudin-gruppen (p=0,00063)). Monoterapi med Viramune har associerats med utveckling av NNRTI-resistens. En engångsdos nevirapin i mödrar eller spädbarn kan leda till minskad effekt om en HIV behandlingsregim med nevirapin senare inleds i dessa patienter inom 6 månader eller mindre. Kombination av andra antiretrovirala medel med en engångsdos nevirapin dämpar uppkomsten av nevirapinresistens. När andra antiretrovirala läkemedel finns tillgängliga bör en engångsdosregim med Viramune kombineras med andra effektiva antiretrovirala läkemedel (som rekommenderas i internationellt erkända riktlinjer).

Den kliniska relevansen av dessa data för europeiska populationer har ej fastställts. Dessutom kan risken för hepatotoxicitet hos mor och barn inte uteslutas i de fall Viramune används i engångsdos för att förhindra vertikal överföring av HIV-1-infektion.

## Pediatrik population

Resultatet av 48-veckorsanalysen av den Sydafrikanska studien BI 1100.1368 bekräftade att dosgrupperna 4/7 mg/kg och 150 mg/m<sup>2</sup> nevirapin tolererades väl och var effektiva vid behandling av barn utan tidigare antiretroviral behandling. En tydlig förbättring av procent CD4+-celler observerades fram till vecka 48 för båda dosgrupperna. Båda doseringarna reducerade därmed virusbelastningen effektivt. I denna 48-veckors-studie fann man inga oväntade säkerhetsfynd i någondera dosgruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Viramune tabletter och oral suspension har visats vara bioekvivalenta och är utbytbara vid doser upp till 200 mg.

Absorption: Nevirapin absorberas till mer än 90 % efter oral tillförsel till friska försökspersoner och vuxna med HIV-1 infektion. Den absoluta biotillgängligheten hos 12 friska vuxna efter engångsdosering var  $93 \pm 9\%$  (medelvärde SD) efter intag av 50 mg i tablettform och  $91 \pm 8\%$  efter oral tillförsel av en lösning. Maximal plasmakoncentration,  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ), uppnåddes 4 timmar efter intag av 200 mg som engångsdos. Efter upprepad tillförsel av nevirapin ökade den maximala koncentrationen linjärt i dosintervallet 200-400 mg/dag. Enligt litteraturdata från 20 HIV-infekterade patienter anges steady state,  $C_{\text{max}}$   $5,74 \mu\text{g/ml}$  ( $5,00 - 7,44$ ) och  $C_{\text{min}}$   $3,73 \mu\text{g/ml}$  ( $3,20 - 5,08$ ) med AUC  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0 - 143,5$ ) hos patienter som fick 200 mg nevirapin två gånger dagligen. Andra publikationer stöder dessa slutsatser. Effektiviteten vid långtidsbehandling förefaller vara mest sannolik hos patienter med minimikoncentration av nevirapin som överstiger  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

Distribution: Nevirapin är en lipofil substans och förekommer huvudsakligen i icke joniserad form vid fysiologiskt pH. Efter intravenös tillförsel till friska vuxna, var distributionsvolymen ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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.

Metabolism 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 <sup>14</sup>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.

*Nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt ( $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ), måttligt ( $30 \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/min}$ ) eller kraftigt nedsatt njurfunktion ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). Nedsatt njurfunktion (lätt, måttligt och kraftigt) ledde inte till någon signifikant ändring av farmakokinetiken för nevirapin. Hos patienterna med dialyskrävande ESRD fann man AUC för nevirapin reducerat med 43,5% under en veckas administrering. Dessutom sågs ackumulering av nevirapins hydroximetaboliter i plasma. Resultatet antyder att nevirapin-doseringen kan ökas med ytterligare 200 mg Viramune för varje dialysbehandling för att kompensera för effekterna på clearance av nevirapin. För patienter med  $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$  behövs ingen justering av nevirapin-dosen.

*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 Viramune 200 mg 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 dock minimikoncentrationer av nevirapin på mer än 9 000 ng/ml (fördubbling av normal  $C_{\text{min}}$  koncentration). Patienter med nedsatt leverfunktion bör monitoreras noga beträffande läkemedelsinducerad toxicitet.

I en farmakokinetisk endosstudie av HIV-negativa patienter med mild 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 endos-studie inte visa inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken vid upprepad dosering (se avsnitt 4.4).

#### *Kön och äldre*

I den multinationella 2NN-studien, 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. Farmakokinetiken för nevirapin hos HIV infekterade vuxna förefaller inte påverkas av ålder (19-68 år) eller ras (färgade, latinamerikaner, vita). Nevirapin har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 år.

#### *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/m<sup>2</sup> två gånger per dag (efter två veckors tillvänjning med 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier. I karcinogenicitetsstudier 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**

Karbomer  
Metylparahydroxibensoat (E 218)  
Propylparahydroxibensoat (E 216)  
Sorbitol  
Sackaros  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Läkemedlet ska användas inom 6 månader efter att öppnad förpackning.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flaskor av vit polyetylen med hög densitet (HDPE) med barnsäker kapsyl i två delar (ytterdel i vit HD-polyetylen, innerdel i naturlig polypropylen) med polyetylen av låg densitet (LDPE) i den del av kapsylen som kommer i kontakt med suspensionen. Varje flaska innehåller 240 ml oral suspension.

5 ml Dosspruta i klar polypropylen med kolv av silikongummi.

Flaskadapter i klar LD-polyetylen.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Instruktion för administrering:

Erforderlig dos ska mätas upp med den medföljande dossprutan och adaptern enligt punkt 1-5 nedan. Den maximala volymen som kan mätas upp med dossprutan är 5 ml och därför måste steg 3-5 upprepas för att mäta upp större volymer än 5 ml.

1. Skaka flaskan försiktigt.
2. Öppna flaskan och fäst adaptern på flaskhalsen genom att först trycka och sedan skruva fast den.
3. Sätt dossprutan i adaptern.
4. Vänd flaskan upp och ned.
5. Dra försiktigt in önskad mängd i sprutan.

Flaskan kan förslutas med adapterns böjliga lock. Viramune oral suspension ska användas inom 6 månader efter att förpackningen öppnats.

#### Destruktion:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 februari 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 20/december/2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viramune 100 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 100 mg nevirapin (vattenfritt).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 100 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Gula, runda, bikonvexa depottabletter. Depottabletterna är ca 9 mm i diameter. Ena sidan är präglad med V5 och andra sidan med företagets symbol. Depottabletten ska inte delas.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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 Viramune härrör främst från kombinationsbehandling med omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI). Valet av fortsatt behandling efter Viramune ska baseras på klinisk erfarenhet och resistenstestning (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Viramune bör administreras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

#### Dosering

##### *Pediatrisk population*

##### Barn och ungdomar tre år och äldre:

Viramune depottabletter kan doseras baserat på patientens vikt eller kroppsytta (BSA).

Insättningsdos av Viramune tablett 200 mg eller Viramune 50 mg/5 ml oral suspension (under de första 14 dagarna):

Alla pediatrika patienter ska inleda behandlingen med 150 mg/m<sup>2</sup> (beräknat enligt Mostellers formel) eller 4 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång per dag under de första 14 dagarna. Denna insättningsperiod ska användas eftersom det har visat sig att den leder till lägre frekvens hudutslag. Insättningsperioden är inte nödvändig om patienten redan behandlas med Viramune tabletter 200 mg eller Viramune oral suspension två gånger dagligen.

Underhållsbehandling en gång dagligen med Viramune depottabletter (efter insättningsperioden): De rekommenderade orala doserna av depottabletter för barn och ungdomar baseras på patientens kroppsyta enligt tabellen nedan.

Rekommenderad pediatrik dos efter insättningsperioden (baserad på kroppsyta)

Kroppsyta (m <sup>2</sup> )	Dos (mg) Viramune depottabletter
0,58 – 0,83	200 (2 x 100 mg)
0,84 – 1,16	300 (3 x 100 mg)
≥ 1.17	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Mostellers formel: Kroppsyta (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}}{3600}}$$

Den rekommenderade orala dosen för pediatrika patienter baserat på kroppsvikten beskrivs i tabellen nedan. Den rekommenderade viktbaserade pediatrika dosen beror på patientens ålder, med olika rekommenderade doser för barn från 3 till < 8 års ålder och för barn 8 år eller äldre.

Viktintervall (kg) för patienter < 8 år	Viktintervall (kg) för patienter ≥ 8 år	Dos (mg) Viramune depottabletter
12,5 – 17,8	17,9 – 31,2	200 (2 x 100 mg)
17,9 - 24,9	31,3 – 43,7	300 (3 x 100 mg)
25 och mer	43,8 och mer	400 (1 x 400 mg)

Alla pediatrika patienter bör kontrolleras ofta beträffande kroppsyta eller vikt, för att utvärdera om dosjusteringar är nödvändiga.

Viramune ska kombineras med minst två andra antiretrovirala medel. Vid samtidig behandling bör tillverkarnas dosrekommendationer följas.

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

Dessutom finns oral suspension med omedelbart frisättning tillgänglig för alla åldersgrupper för administrering två gånger dagligen (se respektive Produktresumé).

#### Barn under tre år

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

För patienter under 3 år och för alla andra åldersgrupper finns dosformen oral suspension med omedelbart frisättning tillgänglig (se respektive Produktresumé).



### Överväganden vid dosering

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

För patienter som får hudutslag vid under insättningsperioden på 14 dagar, ska behandling med Viramune depottabletter inte sättas in förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Behandling med Viramune med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sättas in p.g.a. 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 Viramune med omedelbar frisättning.

Viss toxicitet fordrar att Viramune behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

### *Äldre*

Nevirapin har inte undersökts hos patienter över 65 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

För vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance  $\geq 20$  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 Viramune oral suspension eller tablett med omedelbar frisättning, som motsvarar 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av Viramune oral suspension eller tablett med omedelbar frisättning, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapinclearance. Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och Viramune 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). Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och Viramune med omedelbar frisättning bör användas.

### Administreringsätt

Depottabletterna ska tas med vätska, och ska inte krossas eller tuggas. Viramune 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*) p.g.a. risk för minskad plasmakoncentration och försämrad klinisk effekt av nevirapin (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Viramune 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 skall inträffa 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/mm<sup>3</sup> hos vuxna kvinnor och >400/mm<sup>3</sup> hos vuxna män) vid start med nevirapinbehandling löper 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<sup>3</sup> eller till vuxna män med mer än 400 CD4-celler/mm<sup>3</sup> 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 nevirapin -behandlingen 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 Viramune 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 Viramune.

Samtidig tillförsel av prednison (40 mg/dag under de första 14 dagarnas behandling med Viramune med omedelbar frisättning) har icke visats leda till minskad incidens 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 rådats 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 depottabletter förrän alla hudutslag som uppträdde under insättningsperioden på 14 dagar med Viramune med omedelbar frisättning har försvunnit. Doseringen en gång dagligen med Viramune med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. 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 Viramune tableter 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. Framförallt patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm<sup>3</sup> hade 12 gånger högre risk för symtomatiska leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0 % resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden > 400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm<sup>3</sup>). 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 månadernas 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 Viramune med omedelbar frisättning två gånger per dag, som byter till Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar och därefter Viramune 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, karaktäriserad av aptitlöshet, illamående, kräkningar, ikterus OCH laboriefynd [som måttlig eller grav avvikelse i leverfunktionsvärdena (exkl. gamma-GT)]**

**ska nevirapin sättas ut permanent. Viramune får inte återinsättas hos patienter som krävt permanent utsättning p.g.a. klinisk hepatit orsakad av nevirapin.**

### Leversjukdomar

Säkerhet och effekt för Viramune har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Viramune 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 Viramune doser som postexpositionsprofylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av Viramune 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 Viramune, 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 Viramune 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 Viramune inte visats orsaka glukosstörningar.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig

exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 Viramune 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.

Det finns inga data beträffande utbytbarhet av 100 mg jämfört med 400 mg depottabletter. Av det skälet ska 100 mg depottabletter inte användas av vuxna.

Laktos: Viramune depottabletter innehåller 400 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos. Patienter med sällsynta ärftliga problem av galaktosintolerans t ex galaktosemi, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

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 försäkran ges om att detta inte påverkar klinisk effekt.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande data har tagits fram med Viramune 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 tillförelse 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
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL</b>		
<b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> EF Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Viramune och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> EF Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

<p>Zidovudin 100-200 mg tre gånger dagligen</p>	<p>Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C<sub>min</sub> EF Zidovudin C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.</p>	<p>Zidovudin och Viramune 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><b>NNRTI</b></p>		
<p>Efavirenz 600 mg en gång dagligen</p>	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C<sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>Samtidig behandling med efavirenz och Viramune 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).</p>
<p>Delavirdin</p>	<p>Interaktionen har inte studerats.</p>	<p>Samtidig behandling med Viramune 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 Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Rilpivirin</p>	<p>Interaktionen har inte studerats.</p>	<p>Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>



<b>PROTEASHÄMMARE</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen 400/100 mg en gång dagligen	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (jämfört med 300/100 mg utan nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Viramune skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Lopinavir/ritonavir (kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	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 Viramune. Dosjustering av Viramune är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen	<u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen med föda, vid kombination med Viramune, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapin: samtidig tillförelse av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika läkemedel-läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTRÄDESHÄMMARE</b>		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok $C_{\min}$ EF Maravirok $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) jämfört med historiska kontroller  Nevirapinkoncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTEGRASHÄMMARE</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Viramune.	Samtidig behandling med Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapin $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevirapin $C_{\max}$ $\uparrow$ 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 <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C <sub>max</sub> ↑ 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 Viramune har setts. Rifabutin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interpatient 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 <sub>min</sub> EF Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C <sub>max</sub> ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).  Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med Viramune bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapinexponering: ↑100% jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för Viramune, ska försiktighet iakttagas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras nogga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> EF Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

<b>ANTIVIRALA MEDEL MOT KRONISK HEPATIT B OCH C</b>		
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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 lever enzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och Viramune 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-läkemedelsinteraktions studier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta nivåer av båda. Resultaten av DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450 inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om samtidig administrering med Viramune, 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 Viramune kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>SYRAHÄMMANDE MEDEL</b>		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts.  Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
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.
<b>ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
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 Viramune påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> EF EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Orala hormonella antikoneptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Viramune (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikoneptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med Viramune inte fastställts avseende säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> EF NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C <sub>min</sub> EF Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Viramune bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
<b>VÄXTBASERADE PRODUKTER</b>		
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 Viramune (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 Viramune kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel, (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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 Viramune depottabletter hos behandlingsnaiva patienter (inklusive insättningsperioden med omedelbar frisättning) i den kliniska studien 1100.1486 (VERxVE) var är hudutslag, illamående, avvikande leverfunktionsvärden, huvudvärk, utmattning, hepatit, buksmärter, diarré och feber. Det förekom inga nya biverkningar med Viramune depottabletter som inte tidigare identifierats med Viramune tabletter 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 Viramune depottabletter, har rapporterats. Frekvenserna nedan baseras på rådata för incidensen av biverkningar observerade med Viramune med omedelbar frisättning (insättningsperioden, Tabell 1) och Viramune depottabletter (randomiserad fas/underhållsbehandling, tabell 2) från studie 1100.1486 med 1 068 patienter exponerade för Viramune med en bakgrundsbehandling av tenofovir/emtricitabin.

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

### **Tabell 1: Insättningsperiod med Viramune med omedelbar frisättning**

#### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga     granulocytopeni  
Sällsynta             anemi

#### *Immunsystemet*

Mindre vanliga     överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria),  
läkemedelreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga                huvudvärk

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga                buksmärtor, illamående, diarré  
Mindre vanliga     kräkningar

#### *Lever och gallvägar*

Mindre vanliga     gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)  
Sällsynta             hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet)(0,09 %)

#### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga                hudutslag (6,7 %)  
Mindre vanliga     Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %),  
angioödem, urtikaria

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga     artralgi, myalgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga                utmattning, pyrexia

#### *Undersökningar*

Mindre vanliga     avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser,  
förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda  
leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

### **Tabell 2: Underhållsbehandling med Viramune depottabletter**

#### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga     anemi\*, granulocytopeni

### *Immunsystemet*

Mindre vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria),  
läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga huvudvärk

### *Magtarmkanalen*

Vanliga buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré

### *Lever och gallvägar*

Vanliga hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet)(1,6 %)

Mindre vanliga gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)

### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga hudutslag (5,7 %)

Mindre vanliga Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,6 %),  
angioödem, urtikaria

### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga artralgi, myalgi

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga utmattning

Mindre vanliga pyrexi

### *Undersökningar*

Mindre vanliga avvikande leverfunksionsprov (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 nevirapin studier eller genom uppföljning efter marknadsintroduktion, men har inte observerats i den randomiserade, kontrollerade kliniska studien 1100.1486.

Då granulocytopeni, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatit (som kan vara fatal), urtikaria, minskat blodfosfor och ökat blodtryck under insättningsfasen av Viramune 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 Viramune 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).

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) 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 huderuptioner, 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 karakteriserad 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar (n=1 068). Därefter randomiserades de till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Säkerhetsdata 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 Viramune med omedelbar frisättning. Svåra hudutslag förekom hos 1,4 % resp. 0,2 % med Viramune med omedelbar frisättning resp. Viramune depottabletter under den randomiserade perioden. Inga livshotande (grad 4) hudutslag som ansågs relaterade till Viramune rapporterades under den randomiserade perioden av den här studien. Sex fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterades i studien; alla utom ett inträffade under de första 30 dagarnas behandling med nevirapin.

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

## Lever och gallvägar

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

I studie.1100.1486 (VERxVE) fick patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala läkemedel en insättningsbehandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Patienterna som inkluderades hade CD4-värden <250/mm<sup>3</sup> hos kvinnor och >400/mm<sup>3</sup> 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 Viramune med omedelbar frisättning var 0,5 %. Efter insättningsperioden var incidensen symtomatiska leverhändelser 2,4 % i gruppen med Viramune med omedelbar frisättning och 1,6 % i gruppen Viramune 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.

### Pediatrik population

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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns inte någon känd antidot som kan användas vid överdos av nevirapin. Fall av överdosering av Viramune 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, utmattning, feber, huvudvärk, sömnlöshet, illamående, lunginfiltrat, hudutslag, yrsel, kräkningar, förhöjda transaminaser och viktnedgång. Alla dessa effekter avtog när behandling med nevirapin avbröts.

### Pediatrik population

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Nevirapin är en NNRTI av HIV-1. Nevirapin är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas, men har inte någon biologiskt signifikant hämmande effekt på HIV-2 omvänt transkriptas eller på eukaryota DNA polymeras  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett EC<sub>50</sub>-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1 isolat från clade 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 EC<sub>50</sub> 90 nM. Liknande EC<sub>50</sub>-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 Viramune med omedelbar frisättning två gånger per dag eller Viramune depottabletter en gång per dag i kombination med tenofovir och emtricitabin, visade att isolat från 50 patienter innehåll 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 Viramune depottabletter och en patient med Y188N i gruppen som fick Viramune 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.

#### Kliniska resultat

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

#### Kliniska studier med depottabletter

Den kliniska effekten av Viramune depottabletter baseras på 48-veckors-data från en randomiserad, dubbel-blind, double-dummy fas 3-studie (VERxVE - studie 1100.1486) med behandlingsnaiva patienter och på 24-veckors-data från en randomiserad, öppen studie med byte från Viramune med omedelbar frisättning två gånger dagligen till Viramune depottabletter en gång dagligen (TRANxITION - studie 1100.1526).

#### *Behandlingsnaiva patienter*

VERxVE (studie 1100.1486) är en fas 3-studie i vilken behandlingsnaiva patienter fick Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 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**

	<b>Viramune med omedelbar frisättning n=508*</b>	<b>Viramune depottabletter n=505</b>
<b>Kön</b>		
- Man	85 %	85 %
- Kvinna	15 %	15 %
<b>Etnicitet</b>		
- Vit	74 %	77 %
- Svart	22 %	19 %
- Asiat	3 %	3 %
- Övriga **	1 %	2 %
<b>Region</b>		
- Nordamerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latinamerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
<b>Baseline plasma HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> kopior/ml)</b>		
- Genomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- >100 000	34 %	33 %
<b>Baseline CD4 värde (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Genomsnitt (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 subtyp</b>		
- 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 Viramune 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\***

	<b>Viramune omedelbar frisättning n=506</b>	<b>Viramune depottabletter n=505</b>
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 medicineringsen 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 blindat läkemedel 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/mm<sup>3</sup> resp. 197 celler/mm<sup>3</sup> i de grupper som fick Viramune med omedelbar frisättning resp. Viramune 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\***

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

\* 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 visas i tabell 4.

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

	Viramune med omedelbar frisättning			Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning till Viramune depottablett*

TRANxITION (studie 1100.1526) är en fas 3-studie för att utvärdera säkerhet och antiviral aktivitet hos patienter som byter från Viramune med omedelbar frisättning till Viramune depottabletter. I denna öppna studie inkluderades 443 patienter som redan behandlades med en antiviral regim som innehöll Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till Viramune 400 mg depottabletter en gång per dag eller Viramune 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 Viramune 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen och hos 93,6% av patienterna på Viramune 400 mg depottabletter en gång dagligen.

#### Pediatrik population

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/m<sup>2</sup> 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 Viramune depottabletter till 17 friska frivilliga försökspersoner. Den relativa biotillgängligheten av nevirapin 400 mg depottabletter jämfört med två x 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 Viramune depottabletter.

Farmakokinetiken för Viramune depottabletter har också studerats i en studie (1100.1489) med upprepad dosering till 24 HIV-1 infekterade patienter som bytte från långvarig behandling med Viramune tabletter med omedelbar frisättning till Viramune depottabletter.  $AUC_{0-24,ss}$  och  $C_{min,ss}$  för nevirapin vid fasta efter 19 dagars administrering av Viramune 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag. Geometriskt medelvärde för nevirapin  $C_{min,ss}$  var 2770 ng/ml.

När Viramune depottabletter gavs tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, var nevirapin  $AUC_{0-24,ss}$  och  $C_{min,ss}$  ca 94 % resp. 98 % av  $AUC_{0-24,ss}$  och  $C_{min,ss}$  när patienter fick Viramune med omedelbar frisättning. Skillnaden i farmakokinetiken för nevirapin som observerades när Viramune depottabletter ges vid fasta eller efter intag av mat anses inte kliniskt relevant. Viramune 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 försäkringen 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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.

**Metabolism och eliminering:** *In vivo*-studier hos människa och *in vitro*-studier av humana levermikrosomer har visat att nevirapin genomgår en omfattande biotransformation via cytokrom P450-katalyserad (oxidativ) metabolism till flera hydroxylerade metaboliter. *In vitro*-studier av humana levermikrosomer visar att den oxidativa metabolismen av nevirapin främst medieras av cytokrom P450 isoenzymer från CYP3A-familjen, även om andra isoenzymer kan spela en mindre roll. I en massbalans/utsöndringsstudie med 8 friska manliga försökspersoner gavs 200 mg nevirapin 2 gånger dagligen tills steady state uppnåtts och därefter 50 mg  $^{14}\text{C}$ -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.

**Nedsatt njurfunktion:** Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos med omedelbar frisättning har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt ( $50 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 80$  ml/min), måttlig ( $30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} \leq 50$  ml/min) eller kraftigt nedsatt njurfunktion ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$  ml/min), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ( $\text{CL}_{\text{Cr}} > 80$  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  $CL_{Cr} \geq 20$  mg/min behövs ingen justering av nevirapindosen.

Till barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion, som genomgår dialys rekommenderas att ge patienterna ytterligare en dos Viramune oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, motsvarande 50 % den dagliga dosen, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapin-clearance. Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och Viramune 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 Viramune 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning av HIV-negativa patienter med mild 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). Viramune depottabletter har inte utvärderats vid leversvikt och Viramune med omedelbar frisättning bör användas.

### *Kön*

I den multinationella 2NN-studien med Viramune 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 Viramune depottabletter har undersökts i studie 1100.1486. Kvinnliga patienter tenderar att ha högre (ca 20 – 30 %) dalkoncentrationer både i grupperna som behandlats med Viramune depottabletter och Viramune med omedelbar frisättning.

### *Äldre*

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

### *Pediatrisk population*

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

Farmakokinetiska data från 33 patienter (åldersintervall 0,77 – 13,7 år) i den grupp som genomgick intensiv provtagning, visade att clearance för nevirapin ökade med ökande ålder på ett sätt som överensstämde med ökande kroppsytta. Dosering av nevirapin 150 mg/m<sup>2</sup> två gånger per dag (efter två veckors tillvänjning med 150 mg/m<sup>2</sup> en gång per dag) ledde till geometriska medelvärden eller genomsnittlig minimikoncentration av nevirapin mellan 4 och 6 mikrog/ml (målvärde enligt data från vuxna). Dessutom var de observerade minimikoncentrationerna av nevirapin jämförbara vid analys enligt två metoder.

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

Farmakokinetiken för Viramune depottabletter undersöktes i studie 1100.1518. 85 patienter (3- <18 år) fick Viramune med omedelbar frisättning med dosen justerad enligt vikt eller kroppsytta under minst 18 veckor. Därefter bytte patienterna till Viramune 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 Viramune depottabletter och Viramune med omedelbar frisättning var ca 90 % för C<sub>min,ss</sub> och AUC<sub>0-24,ss</sub> med 90 % konfidensintervall inom 80 % -125 %; kvoten för C<sub>max,ss</sub> 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 Viramune depottabletter före nästa dos var 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml resp. 5 350 ng/ml i åldersgrupperna 3 - < 6år, 6 - < 12 år resp. 12 - < 18 år. Den totala exponeringen hos barn och ungdomar var likartad den som observerades hos vuxna som fick Viramune depottabletter i studie 1100.1486.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier. I karcinogenicitetsstudier 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**

Laktos (som monohydrat)  
Hypromellos  
Gul järnoxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Läkemedlet ska användas inom 2 månader efter öppnandet.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningar avsedda för underhållsbehandling:

Plastflaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med plastkapsyl och förseglad med folie. Flaskan innehåller 90 depottabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/006

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 februari 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viramune 400 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 400 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Gula, ovala, bikonvexa depottabletter. Depottabletterna är ca 9,3 x 19,1 mm. Ena sidan är präglad med V04 och andra sidan med företagets symbol. Depottabletten ska inte delas.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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 Viramune härrör främst från kombinationsbehandling med omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI). Valet av fortsatt behandling efter Viramune ska baseras på klinisk erfarenhet och resistenstestning (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Viramune bör administreras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

#### Dosering

##### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen av Viramune 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 antiretrovirala läkemedel.

Patienter som behandlas med Viramune med omedelbart frisättning två gånger per dag:

Patienter som redan behandlas med Viramune med omedelbar frisättning två gånger per dag i kombination med andra antiretrovirala läkemedel kan byta till Viramune 400 mg depottabletter en gång per dag i kombination med andra antiretrovirala läkemedel utan insättningsperiod med Viramune med omedelbart frisättning,

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

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

### *Pediatrik population*

#### Barn och ungdomar 3 år och äldre:

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

- är > 8 år och väger 43,8 kg eller mer eller
- är < 8 år och väger 25 kg eller mer eller
- har en kroppsytta på 1,17 m<sup>2</sup> eller mer enligt Mostellers formel

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

#### Barn under tre år

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

För patienter under 3 år och för alla andra åldersgrupper finns dosformen oral suspension med omedelbar frisättning tillgänglig (se respektive Produktresumé).

#### Överväganden vid dosering

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

För patienter som får hudutslag vid under insättningsperioden på 14 dagar, ska behandling med Viramune depottabletter inte sättas in förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Behandling med Viramune med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sättas in p.g.a. 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 Viramune med omedelbar frisättning.

Viss toxicitet fordrar att Viramunebehandlingen avbryts, se avsnitt 4.4.

#### *Äldre*

Nevirapin har inte undersökts hos patienter över 65 år.

#### *Nedsatt njurfunktion*

För vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys rekommenderas en extra dos nevirapin 200 mg med omedelbar frisättning efter varje dialysbehandling. Patienter med kreatininclearance  $\geq 20$



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 Viramune oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, som motsvarar 50 % av den rekommenderade dagliga dosen av Viramune oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapin-clearance. Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och Viramune 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). Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och Viramune med omedelbar frisättning bör användas.

#### Administreringssätt

Depottabletterna ska tas med vätska, och ska inte krossas eller tuggas. Viramune 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**

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

Viramune 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 skall inträffa 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/mm<sup>3</sup> hos vuxna kvinnor och >400/mm<sup>3</sup> hos vuxna män) vid start med nevirapinbehandling löper 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<sup>3</sup> eller till vuxna män med mer än 400 CD4-celler/mm<sup>3</sup> med detekterbar HIV-1 RNA i plasma såvida inte nyttan uppväger risken.**

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

**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 (karakteriserade av hudutslag samt allmänpåverkan, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan) se avsnitt 4.4.

Tillförsel av Viramune 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 Viramune.

Samtidig tillförsel av prednison (40 mg/dag under de första 14 dagarnas behandling med Viramune med omedelbar frisättning) har icke visats leda till minskad incidens 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 rådats 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 depottabletter förrän alla hudutslag som uppträdde under insättningsperioden på 14 dagar med Viramune med omedelbar frisättning har försvunnit. Doseringen en gång dagligen med Viramune med omedelbar frisättning ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

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

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

Om överkänslighetsreaktioner förekommer, karaktäriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan, som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan 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 Viramune tabletter 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/mm<sup>3</sup> hade 12 gånger högre risk för symtomatiska leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden  $< 250$  celler/mm<sup>3</sup> (11,0% resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med CD4-värden  $> 400$  celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden  $< 400$  celler/mm<sup>3</sup>). 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 symptom 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 Viramune med omedelbar frisättning två gånger per dag, som byter till Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar och därefter Viramune 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. Viramune får inte återinsättas hos patienter som krävt permanent utsättning p.g.a. klinisk hepatit orsakad av nevirapin.**

### Leversjukdomar

Säkerhet och effekt för Viramune har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Viramune 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 Viramunedoser som

postexpositionspöfylax (PEP), en ej godkänd indikation. Användning av Viramune 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 Viramune, 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 Viramune 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 Viramune 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 rapporteras, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jirovecii pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 Viramune 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: Viramune depottabletter innehåller 400 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos.

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

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.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande data har tagits fram med Viramune 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
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL</b>		
<b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> EF Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP 450 enzymer.	Viramune och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abakavir	I humana levermikrosomer, hämmar inte abakavir cytokrom P450 isoformer.	Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin $C_{min}$ EF Stavudin $C_{max}$ $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 100-200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin $C_{min}$ EF Zidovudin $C_{max}$ $\downarrow$ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.	Zidovudin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.  Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV-sjukdom, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.
<b>NNRTI</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz $C_{min}$ $\downarrow$ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz $C_{max}$ $\downarrow$ 0,88 (0,77-1,01)	Samtidig behandling med efavirenz och Viramune 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).
Delavirdin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Etravirin	Samtidig användning av etravirin och nevirapin kan orsaka en signifikant sänkning av plasmakoncentrationerna av etravirin och förlust av den terapeutiska effekten av etravirin.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling med Viramune och NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<b>PROTEASHÄMMARE</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen 400/100 mg en gång dagligen	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (jämfört med 300/100 mg utan nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Viramune skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.



Lopinavir/ritonavir (kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	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 Viramune. Dosjustering av Viramune är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen	<u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen med föda, vid kombination med Viramune, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapin: samtidig tillförelse av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika läkemedel-läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTRÄDESHÄMMARE</b>		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok $C_{\min}$ EF Maravirok $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) jämfört med historiska kontroller  Nevirapinkoncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>INTEGRASHÄMMARE</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. En samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Viramune.	Samtidig behandling med Viramune 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 Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin $C_{\max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapin $C_{\min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevirapin $C_{\max}$ $\uparrow$ 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 <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C <sub>max</sub> ↑ 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 Viramune har setts. Rifabutin och Viramune 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 <sub>min</sub> EF Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C <sub>max</sub> ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).  Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med Viramune bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapinexponering: ↑100% jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för Viramune, ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> EF Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och Viramune rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

<b>ANTIVIRALA MEDEL MOT KRONISK HEPATIT B OCH C</b>		
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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 lever enzymer. Ingen kliniskt relevant läkemedel-läkemedels-interaktion förväntas.	Ribavirin och Viramune 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-läkemedelsinteraktions studier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta nivåer av båda. Resultaten av DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450 inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om samtidig administrering med Viramune, 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 Viramune kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>SYRAHÄMMANDE MEDEL</b>		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts.  Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
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.
<b>ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
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 Viramune påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Viramune kan användas samtidigt utan dosjustering.

Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> EF EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Viramune (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med Viramune inte fastställts avseende säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> EF NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C <sub>min</sub> EF Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Viramune bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
<b>VÄXTBASERADE PRODUKTER</b>		
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 Viramune (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 Viramune kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

Annan information:

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör inte använda orala antikonceptionsmedel som enda preventivmedel, eftersom nevirapin kan reducera plasmakoncentrationen av dessa läkemedel, (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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 Viramune depottabletter hos behandlingsnaiva patienter (inklusive insättningsperioden med omedelbar frisättning) i den kliniska studien 1100.1486 (VERxVE) var är hudutslag, illamående, avvikande leverfunktionsvärden, huvudvärk, utmattning, hepatit, buksmärter, diarré och feber. Det förekom inga nya biverkningar med Viramune depottabletter som inte tidigare identifierats med Viramune tabletter 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 Viramune depottabletter, har rapporterats. Frekvenserna nedan baseras på rådata för incidensen av biverkningar observerade med Viramune med omedelbar frisättning (insättningsperioden, Tabell 1) och Viramune depottabletter (randomiserad fas/underhållsbehandling, tabell 2) från studie 1100.1486 med 1 068 patienter exponerade

för Viramune med en bakgrundsbehandling av tenofovir/emtricitabin.

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

### **Tabell 1: Insättningsperiod med Viramune med omedelbar frisättning**

#### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga      granulocytopeni  
Sällsynta              anemi

#### *Immunsystemet*

Mindre vanliga      överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria),  
läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga                huvudvärk

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga                buksmärtor, illamående, diarré  
Mindre vanliga      kräkningar

#### *Lever och gallvägar*

Mindre vanliga      gulsot\*, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)  
Sällsynta              hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet)(0,09 %)

#### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga                hudutslag (6,7 %)  
Mindre vanliga      Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,2 %),  
angioödem, urtikaria

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga      artralgi, myalgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga                utmattning, pyrexia

#### *Undersökningar*

Mindre vanliga      avvikande leverfunktionsprov (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjda transaminaser,  
förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda  
leverenzymmer, hypertransaminasemi), minskad blodfosfor, förhöjt blodtryck

### **Tabell 2: Underhållsbehandling med Viramune depottabletter**

#### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga      anemi, granulocytopeni

#### *Immunsystemet*

Mindre vanliga      överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria),  
läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion



### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga huvudvärk

### *Magtarmkanalen*

Vanliga buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré

### *Lever och gallvägar*

Vanliga hepatit (inklusive allvarlig och livshotande levertoxicitet)(1,6 %)

Mindre vanliga gulsot, fulminant hepatit (som kan vara dödlig)

### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga hudutslag (5,7 %)

Mindre vanliga Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (som kan vara dödlig) (0,6 %),  
angioödem, urtikaria

### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga artralgi, myalgi

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga utmattning

Mindre vanliga pyrexia

### *Undersökningar*

Mindre vanliga avvikande leverfunksionsprov (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 nevirapin studier eller genom uppföljning efter marknadsintroduktion, men har inte observerats i den randomiserade, kontrollerade kliniska studien 1100.1486.

Då granulocytopeni, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatit (som kan vara fatal), urtikaria, minskat blodfosfor och ökat blodtryck under insättningsfasen av Viramune 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 1100.1486 (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 Viramune 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).

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) 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). Fåtal 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar (n=1 068). Därefter randomiserades de till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 400 mg depottabletter en gång dagligen. Alla patienter fick tenofovir + emtricitabin som bakgrundsbehandling. Säkerhetsdata 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 Viramune med omedelbar frisättning. Svåra hudutslag förekom hos 1,4 % resp. 0,2 % med Viramune med omedelbar frisättning resp. Viramune depottabletter under den randomiserade perioden. Inga livshotande (grad 4) hudutslag som ansågs relaterade till Viramune rapporterades under den randomiserade perioden av den här studien. Sex fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterades i studien; alla utom ett inträffade under de första 30 dagarnas behandling med nevirapin.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) inkluderades patienter som behandlats med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen under minst 18 veckor. Patienterna randomiserades till behandling med antingen Viramune 400 mg depottabletter en gång per dag (n=295) eller fortsatt behandling med Viramune 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 leverfunksionsprover 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 Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång per dag under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning var 0,5 %. Efter insättningsperioden var incidensen symtomatiska leverhändelser 2,4 % i gruppen med Viramune med omedelbar frisättning och 1,6 % i gruppen Viramune depottabletter. Totalt var incidensen leverbiverkningar jämförbar mellan män och kvinnor som enrullerades i VERxVE.

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

#### Pediatrik population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns inte någon känd antidot som kan användas vid överdos av nevirapin. Fall av överdosering av Viramune 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 viktneidgång. Alla dessa effekter avtog när behandling med nevirapin avbröts.

#### Pediatrik population

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, omvänt 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har ett EC<sub>50</sub>-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M HIV-1 isolat från clade 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 EC<sub>50</sub> 90 nM. Liknande EC<sub>50</sub>-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 Viramune med omedelbar frisättning två gånger per dag eller Viramune 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 Viramune depottabletter och en patient med Y188N i gruppen som fick Viramune 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.

### Kliniska resultat

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

### Kliniska studier med depottabletter

Den kliniska effekten av Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning två gånger dagligen till Viramune depottabletter en gång dagligen (TRANxITION - studie 1100.1526).

### *Behandlingsnaiva patienter*

VERxVE (studie1100.1486) är en fas 3-studie i vilken behandlingsnaiva patienter fick Viramune 200 mg med omedelbar frisättning en gång dagligen under 14 dagar. Därefter randomiserades patienterna till behandling med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen eller Viramune 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 sjukdomskaraktistika i studie1100.1486**

	<b>Viramune med omedelbar frisättning n=508*</b>	<b>Viramune depottabletter n=505</b>
<b>Kön</b>		
- Man	85 %	85 %
- Kvinna	15 %	15 %
<b>Etnicitet</b>		
- Vit	74 %	77 %
- Svart	22 %	19 %
- Asiat	3 %	3 %
- Övriga**	1 %	2 %

<b>Region</b>		
- Nordamerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latinamerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
<b>Baseline plasma HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> kopior/ml)</b>		
- Genomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66 %	67 %
- >100 000	34 %	33 %
<b>Baseline CD4 värde (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Genomsnitt (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 subtyp</b>		
- 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 Viramune 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\***

	<b>Viramune omedelbar frisättning n=506</b>	<b>Viramune depottabletter n=505</b>
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, återtagat 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/mm<sup>3</sup> resp. 197 celler/mm<sup>3</sup> i de grupper som fick Viramune med omedelbar frisättning resp. Viramune 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)
	Viramune med omedelbar frisättning	Viramune 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)
<b>Totalt</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\* Inkluderar patienter som fick minst en dos av blindat läkemedel efter randomisering. Patienter som avbröt behandlingen under insättningsperioden har exkluderats.

\*\* Baseras på Cochrans statistik med kontinuitetskorrigerings för beräkningen av varians.

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

#### Lipider, Förändring från baseline

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

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

	Viramune med omedelbar frisättning			Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning till Viramune depottabletter

TRANxITION (studie 1100.1526) är en fas 3-studie för att utvärdera säkerhet och antiviral aktivitet hos patienter som byter från Viramune med omedelbar frisättning till Viramune depottabletter. I denna öppna studie inkluderades 443 patienter som redan behandlades med en antiviral regim som innehöll Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till Viramune 400 mg depottabletter en gång per dag eller Viramune 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 Viramune med omedelbar frisättning under minst 3 år innan de inkluderades i studie 1100.1526.

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

### Pediatrik population

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/m<sup>2</sup> 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 Viramune 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 Viramune depottabletter.

Farmakokinetiken för Viramune 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 Viramune tabletter med omedelbar frisättning till Viramune depottabletter. AUC<sub>0-24,ss</sub> och C<sub>min,ss</sub> för nevirapin vid fasta efter 19 dagars administrering av Viramune 400 mg depottabletter en gång per dag uppmättes till ca 80 % resp. 90 % av AUC<sub>0-24,ss</sub> och C<sub>min,ss</sub> uppmätt när patienterna behandlades med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning två gånger per dag. Geometriskt medelvärde för nevirapin C<sub>min,ss</sub> var 2770 ng/ml.

När Viramune depottabletter gavs tillsammans med en måltid med högt fetthinnehåll, var nevirapin AUC<sub>0-24,ss</sub> och C<sub>min,ss</sub> ca 94 % resp. 98 % av AUC<sub>0-24,ss</sub> och C<sub>min,ss</sub> när patienter fick Viramune med omedelbar frisättning. Skillnaden i farmakokinetiken för nevirapin som observerades när Viramune depottabletter ges vid fasta eller efter intag av mat anses inte kliniskt relevant. Viramune 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 försäkringen 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<sub>dss</sub>) 1,21 ± 0,09 l/kg, vilket tyder på att nevirapin har en omfattande distribution hos människa. Nevirapin passerar till placenta och återfinns i bröstmjolk. Proteinbindningen är 60 % vid en plasmakoncentration av 1-10 µg/ml. Koncentrationen av nevirapin i human cerebrospinalvätska (n = 6) var 45 (± 5 %) av koncentrationen i plasma, vilket motsvarar den fraktion som inte binds till plasmaproteiner.

Metabolism 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 uppnåts och därefter 50 mg <sup>14</sup>C-nevirapin i engångsdos. Av den radioaktivt märkta dosen återfanns 91,4 ± 10,5%, varav huvuddelen återfanns i urin (81,3 ± 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.

*Nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för nevirapin efter engångsdos med omedelbar frisättning har jämförts hos 23 patienter med antingen lätt ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), måttlig ( $30 \leq \text{CLcr} \leq 50$  ml/min) eller kraftigt nedsatt njurfunktion ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), njurinsufficiens eller terminal njursjukdom (ESRD) som kräver dialys samt 8 patienter med normal njurfunktion ( $\text{CLcr} > 80$  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  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min behövs ingen justering av nevirapindosen. Till barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion, som genomgår dialys rekommenderas att ge patienterna ytterligare en dos Viramune oral suspension eller tabletter med omedelbar frisättning, motsvarande 50 % den dagliga dosen, som en hjälp att motverka effekten av dialys på nevirapin-clearance. Viramune depottabletter har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och Viramune 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 Viramune 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  $C_{\text{min}}$  koncentration). Patienter med nedsatt leverfunktion bör monitoreras noga beträffande läkemedelsinducerad toxicitet.

I en farmakokinetisk endosstudie med Viramune 200 mg med omedelbar frisättning av HIV-negativa patienter med mild 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). Viramune depottabletter har inte utvärderats vid leversvikt och Viramune med omedelbar frisättning bör användas.

### *Kön*

I den multinationella 2NN-studien med Viramune 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 Viramune depottabletter har undersökts i studie 1100.1486. Kvinnliga patienter tenderar att ha högre (ca 20 – 30 %) dalkoncentrationer både i grupperna som behandlats med Viramune depottabletter och Viramune med omedelbar frisättning.

### *Äldre*

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

### *Pediatrisk population*

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

Farmakokinetiska data från 33 patienter (åldersintervall 0,77 – 13,7 år) i den grupp som genomgick intensiv provtagning, visade att clearance för nevirapin ökade med ökande ålder på ett sätt som överensstämde med ökande kroppsytta. Dosering av nevirapin 150 mg/m<sup>2</sup> två gånger per dag (efter två veckors tillvänjning med 150 mg/m<sup>2</sup> 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 Viramune depottabletter undersöktes i studie 1100.1518. 85 patienter (3- <18 år) fick Viramune med omedelbar frisättning med dosen justerad enligt vikt eller kroppsytta under minst 18 veckor. Därefter bytte patienterna till Viramune 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 Viramune depottabletter och Viramune med omedelbar frisättning var ca 90 % för C<sub>min,ss</sub> och AUC<sub>0-24,ss</sub> med 90 % konfidensintervall inom 80 % -125 %; kvoten för C<sub>max,ss</sub> 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 Viramune depottabletter före nästa dos var 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml resp. 5 350 ng/ml i åldersgrupperna 3 - < 6år, 6 - < 12 år resp. 12 - < 18 år. Den totala exponeringen hos barn och ungdomar var likartad den som observerades hos vuxna som fick Viramune depottabletter i studie 1100.1486.

I studier av biologisk tillgänglighet vid endosadministrering till parallella grupper (studie 1100.1517 och

1100.1531) uppvisade Viramune 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 Viramune depottabletter är inte kliniskt relevant. Viramune depottabletter 50 mg kan därför användas som ett alternativ till den något större 100 mg tabletten.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, som inte observerats i kliniska studier. I karcinogenicitetsstudier 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**

Laktos (som monohydrat)  
Hypromellos  
Gul järnoxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Läkemedlet ska användas inom 2 månader efter öppnandet.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningar avsedda för underhållsbehandling:

Polyvinylklorid (PVC)-Al-bliester (tryckförpackning) i kartonger som innehåller 30 depottabletter eller 90 depottabletter.

eller

Plastflaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med plastkapsyl och förseglad med folie. Flaskan innehåller 30 depottabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/007 (30 tabletter, flaska)  
EU/1/97/055/008 (30 tabletter, blister)  
EU/1/97/055/009 (90 tabletter, blister)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 februari 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

*Viramune 200 mg Tabletter*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
194 00 Koropi  
Grekland

*Viramune 50 mg/5 ml Oral suspension och Viramune 400 mg och 100 mg depottabletter*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173 – 55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### • Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 200 mg tabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen innefattar laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter  
120 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/001 [60 tabletter]  
EU/1/97/055/003 [120 tabletter]

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viramune 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]  
SN: {nummer} [serienummer]  
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 200 mg tabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen innefattar laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Förpackning med 14 tabletter för behandlingsstart

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viramune 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 200 mg tabletter  
nevirapin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNING**

**ETIKETT PÅ YTTERKARTONG FÖR FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml oral suspension innehåller 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: innehåller sackaros, sorbitol, metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

240 ml oral suspension

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
För oral användning  
Omskakas försiktigt före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 6 månader efter flaskans öppnande

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viramune 50 mg/5 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****FLASKANS ETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml oral suspension innehåller 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: innehåller sackaros, sorbitol, metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

240 ml oral suspension

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
För oral användning  
Omskakas försiktigt före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 6 månader efter flaskans öppnande

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 100 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 100 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tas en gång per dag.  
Sväljes hela, ska inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 2 månader efter första öppnandet

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viramune 100 mg depottabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT TILL FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 100 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 100 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tas en gång per dag.  
Sväljes hela, ska inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 2 månader efter första öppnandet

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tas en gång per dag.  
Sväljes hela, ska inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 2 månader efter första öppnandet

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

viramune 400 mg depottabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT TILL FLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tas en gång per dag.  
Sväljes hela, ska inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 2 månader efter första öppnandet

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin (vattenfritt)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter  
90 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning  
Tas en gång per dag.  
Sväljes hela, ska inte tuggas, delas eller krossas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/055/008 [30 depottabletter]  
EU/1/97/055/009 [90 depottabletter]

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viramune 400 mg depottabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]  
SN: {nummer} [serienummer]  
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Viramune 200 mg tabletter nevirapin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Viramune är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune
3. Hur du tar Viramune
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viramune ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Viramune är och vad det används för**

Viramune hör till läkemedelsgruppen antiretrovirala medel, som används vid behandling av infektion med Humant Immunbrist Virus (HIV-1).

Den aktiva substansen i ditt läkemedel kallas nevirapin. Nevirapin hör till en klass antiretrovirala läkemedel som kallas icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI). Omvänt transkriptas är ett enzym som HIV behöver för att föröka sig. Nevirapin hindrar omvänt transkriptas från att arbeta. Genom att hindra omvänt transkriptas från att arbeta, hjälper Viramune till att kontrollera HIV-1-infektionen.

Viramune är avsett för behandling av HIV-infekterade vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar. Du måste använda Viramune tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de mediciner som är bäst för dig.

**Om Viramune har förskrivits till ditt barn så riktar sig all information i denna bipacksedel till ditt barn (i så fall ska du läsa "ditt barn" istället för "du").**

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune**

##### **Ta inte Viramune**

- om du är allergisk mot nevirapin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar").
- om du har använt Viramune tidigare och måste sluta på grund av:
  - svåra hudutslag
  - hudutslag med andra symtom till exempel:
    - o feber

- blåsbildning
  - munsår
  - ögoninflammation
  - svullnad i ansiktet
  - allmän svullnad
  - andfåddhet
  - muskel- eller ledsmärta
  - allmän sjukdomskänsla
  - buksmärta
- överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
  - leverinflammation (hepatit)
  - om du har svår leversjukdom
  - om du vid ett tidigare tillfälle måste avbryta behandlingen med Viramune på grund av förändrad leverfunktion
  - om du tar mediciner som innehåller växten johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta örtmedel kan leda till att Viramune inte fungerar som avsett.

### Varningar och försiktighet

**Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Viramune.**

**Under de första 18 veckornas behandling med Viramune är det mycket viktigt att du och din läkare är uppmärksamma på tecken på lever- eller hudreaktioner. Dessa kan bli svåra och till och med livshotande. Det är störst risk för sådana reaktioner under de första 6 veckornas behandling.**

**Om du får svåra hudutslag eller överkänslighet (allergiska reaktioner som kan uppträda i form av hudutslag) tillsammans med andra biverkningar såsom**

- feber,
- blåsor,
- munsår,
- ögoninflammation,
- ansiktssvullnad,
- generell svullnad,
- andfåddhet,
- muskel- eller ledsmärta,
- allmän sjukdomskänsla,
- eller buksmärta

**SKA DU SLUTA ANVÄNDA VIRAMUNE OCH OMEDELBART KONTAKTA din läkare eftersom sådana reaktioner kan vara potentiellt livshotande eller leda till döden. Om du någon gång får symtom av milda utslag utan andra reaktioner ska du informera din läkare omedelbart, för att få råd huruvida du ska sluta använda Viramune.**

**Om du får symtom som tyder på leverskada, såsom**

- aptitförlust,
- illamående,
- kräkningar,
- gul hud (gulsot),
- buksmärta

**ska du sluta använda Viramune och kontakta din läkare omedelbart.**

**Om du utvecklar allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner när du använder Viramune, ska du ALDRIG ANVÄNDA VIRAMUNE igen utan att först diskutera med din läkare.**

**Du måste använda Viramune med den dosering din läkare har ordinerat. Detta är speciellt viktigt under de första 14 dagarna av behandlingen (för ytterligare information, se *Hur du tar Viramune*).**



Följande patienter löper högre risk att utveckla leverproblem:

- kvinnor
- hepatit B- eller C-infekterade
- förhöjda värden på leverfunktionsprover
- tidigare obehandlade patienter med höga CD4-värden när Viramune-behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)
- tidigare behandlade patienter med mätbar HIV-1 virusmängd i plasma och höga CD4-värden när Viramune-behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (som kan hänföras till AIDS-sjukdom), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits tidigare, men ej orsakat några symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Förändringar i fettdistributionen kan förekomma hos patienter som får kombinerad antiretroviral behandling. Kontakta din läkare om du noterar förändringar i kroppsfettet (se avsnitt 4 ”*Eventuella biverkningar*”).

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som kallas osteonekros (vävnadsdöd i benvävnaden orsakat av strypt blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, försvagat immunförsvar och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Om du tar nevirapin och zidovudin samtidigt, informera din läkare eftersom denne kan behöva kontrollera dina vita blodkroppar.

Ta inte Viramune efter att ha utsatts för HIV-virus såvida du inte har blivit diagnosticerad med HIV och instruerats av din läkare att ta Viramune. Viramune botar inte HIV-infektionen. Därför kan du fortsätta utveckla infektioner och andra sjukdomar som är förknippade med HIV-infektion. Du ska därför bibehålla regelbunden kontakt med din läkare. Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Prednison ska inte användas för att behandla utslag som beror på användning av Viramune.

Om du tar preventivmedel via munnen (till exempel p-piller) eller andra hormonella preventivmedel under behandling med Viramune så bör du också använda en barriärmetod (till exempel kondom) för att förhindra graviditet.

Om du får hormonersättning mot klimakteriebesvär, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Om du tar eller får rifampicin förskrivet för att behandla tuberkulos, informera läkare innan du tar detta läkemedel med Viramune.

## **Barn och ungdomar**

Viramune tabletter kan användas av

- barn 16 år eller äldre
- barn under 16 år som
  - väger 50 kg eller mer
  - eller med en kroppsytta som är större än 1,25 m<sup>2</sup>.

För mindre barn finns oral suspension i flytande form.

## **Andra läkemedel och Viramune**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera din läkare om alla andra mediciner du tar innan du börjar ta Viramune tabletter. Skälet är att läkaren kan behöva ta ställning till om dina andra läkemedel fortfarande fungerar och om dosen behöver ändras. Läs noga bipacksedlarna för alla de andra HIV-läkemedlen, som du ska använda tillsammans med Viramune.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder eller nyligen har använt:

- johannesört (*Hypericum perforatum*, medicin mot nedstämdhet)
- rifampicin (tuberkulos-läkemedel)
- rifabutin (tuberkulos-läkemedel)
- makrolider t ex klaritromycin (antibiotika)
- flukonazol (mot svampinfektioner)
- ketokonazol (mot svampinfektioner)
- itrakonazol (mot svampinfektioner)
- metadon (vid opiatutsättning)
- warfarin (blodförtunnande)
- hormonella preventivmedel (t ex p-piller)
- atazanavir (HIV-läkemedel)
- lopinavir/ritonavir (HIV-läkemedel)
- fosamprenavir (HIV-läkemedel)
- efavirenz (HIV-läkemedel)
- etravirin (HIV-läkemedel)
- rilpivirin (HIV-läkemedel)
- delavirdin (HIV-läkemedel)
- zidovudin (HIV-läkemedel)
- boceprevir (mot hepatit C)
- telaprevir (mot hepatit C)
- elvitegravir/kobicistat (HIV-läkemedel)

Din läkare kommer att följa effekten noga av Viramune och dessa läkemedel om du använder dem tillsammans.

Om du behandlas med dialys av njurarna, kommer din doktor att överväga en dosjustering av Viramune. Detta beror på att Viramune delvis kan sköljas ut ur blodet vid dialys.

## **Viramune med mat och dryck**

Det finns inga hinder att ta Viramune tillsammans med mat och dryck.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör avbryta amningen om du använder Viramune. I allmänhet rekommenderas de som är HIV-infekterade att avstå från att amma, eftersom det är möjligt att din baby kan bli infekterad med HIV genom din bröstmjölk.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna trötthet när du tar Viramune. Var försiktig vid aktiviteter som bilkörning, användning av verktyg eller maskiner. Om du upplever trötthet ska du undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som bilkörning eller användning av verktyg eller maskiner.

## **Viramune innehåller laktos**

Viramune tablett innehåller laktos (mjölksocker)

Om din läkare har talat om att du har en intolerans mot vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar Viramune.

## **3. Hur du tar Viramune**

Du ska inte använda Viramune enbart. Du måste använda det med minst två andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de bästa läkemedlen för dig.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Dos:

Dosen är en tablett à 200 mg per dag under de första 14 dagarna (insättningsperiod). Efter 14 dagar är den vanliga dosen en tablett à 200 mg två gånger per dag.

Det är mycket viktigt att endast ta en Viramune tablett per dag under de första 14 dagarna (insättningsperiod). Om du får några hudutslag under denna period, ska du inte öka dosen, utan kontakta din läkare.

Denna 14 dagars insättningsperiod har visats sig medföra lägre risk för hudutslag.

Eftersom Viramune alltid kommer att ges tillsammans med andra läkemedel som hämmar HIV-virus, ska du följa instruktionerna för dessa läkemedel noga. Dessa finns i bipacksedlarna i för dessa läkemedel.

Viramune finns också tillgängligt i flytande form som oral suspension. Denna är speciellt lämplig

- om du har problem med att svälja tablett
- om du är ett barn som väger under 50 kg
- om du är ett barn med en kroppsytta som är mindre än 1,25 m<sup>2</sup> (din läkare kommer att beräkna kroppsytan).

Du ska fortsätta att använda Viramune så länge din läkare rekommenderar det.

I avsnittet '*Varningar och försiktighet*' ovan anges att läkaren kommer att följa leverprover och vara uppmärksam på oönskade effekter, t ex hudutslag. Beroende på utvecklingen kan din läkare besluta att avbryta eller avsluta behandlingen med Viramune. Din läkare kan sedan besluta sig för att återuppta behandlingen med en lägre dos.

Ta endast Viramune tabletter via munnen. Tugga inte på tablettarna. Du kan ta Viramune med eller utan mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Viramune**

Använd inte mer Viramune än din läkare har förskrivit och som beskrivs i denna bipacksedel. Det finns för närvarande begränsad information om effekterna av Viramune vid överdosering. Kontakta din läkare om du har tagit för stor mängd av Viramune.

#### **Om du har glömt att ta Viramune**

Försök att inte missa någon dos. Om du upptäcker missad dos inom 8 timmar efter avsedd tidpunkt, ska du ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det har gått mer än 8 timmar efter avsedd tidpunkt, ta endast nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

#### **Om du slutar att ta Viramune**

Att ta alla doser av HIV-läkemedel vid rätt tidpunkt

- leder till en stor ökning av effekten av din kombination av antiretrovirala läkemedel
- minskar risken att din HIV-infektion blir resistent mot dina antiretrovirala läkemedel.

Det är viktigt att fortsätta använda Viramune korrekt enligt anvisningarna ovan, om inte din läkare instruerar dig att sluta.

Om du avbryter behandlingen med Viramune tabletter under mer än 7 dagar kommer din läkare att föreslå att du startar insättningsperioden på 14 dagar (se ovan) ännu en gång innan du återgår till behandling två gånger dagligen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med själva HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**I avsnittet 'Varningar och försiktighet', ovan, anges att de viktigaste biverkningarna av Viramune tabletter är svåra och livshotande hudreaktioner samt allvarliga leverskador. Dessa reaktioner förekommer främst under de första 18 veckornas behandling med Viramune. Denna period kräver därför noggrann uppföljning av din läkare.**

Om du någonsin observerar några hudutslag ska du informera din läkare omedelbart.

När hudutslag förekommer är de normalt milda till medelsvåra. Hos vissa patienter kan emellertid utslag, som framträder som blåsbildning i huden, vara svåra eller livshotande (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) och dödsfall har rapporterats. De flesta fall av utslag, både svåra och milda till medelsvåra uppträder under de första 6 veckorna.

Om hudutslag och illamående uppträder samtidigt, måste du avbryta behandlingen och uppsöka din läkare omedelbart.

Överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) kan förekomma. Sådana reaktioner kan förekomma i form av anafylaxi (en svår form av allergisk reaktion) med symtom som:

- hudutslag
- ansiktssvullnad
- andningssvårigheter (kramp i luftvägarna)
- anafylaktisk chock

Överkänslighetsreaktioner kan också förekomma som hudutslag tillsammans med andra biverkningar som

- feber
- blåsor på huden
- munsår
- ögoninflammation
- ansiktssvullnad
- allmän svullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- en minskning av antalet vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allmän sjukdomskänsla
- allvarliga problem med lever- eller njurar (lever- eller njursvikt)

Tala omedelbart om för din läkare om du får hudutslag och någon av de andra biverkningarna som hör till en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion). Sådana reaktioner kan vara livshotande.

Onormal leverfunktion har rapporterats vid behandling med Viramune. Detta inkluderar några fall av inflammation i levern (hepatit) som kan vara plötslig och intensiv (fulminant hepatit) och leversvikt, som båda kan leda till döden.

Informera din läkare om du upplever något av följande kliniska symtom på leverskada

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- gul hud (gulsot)
- buksmärta.

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- buksmärta
- lös avföring (diarré)
- leverinflammation (hepatit)
- utmattning
- feber
- avvikande leverfunktionsprover

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronnkospasm) eller anafylaktisk chock
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)
- gul hud (gulsot)
- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- ledsmärta (artralgi)
- muskelsmärta (myalgi)
- minskad fosforhalt i blodet
- ökat blodtryck

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom).

När Viramune använts tillsammans med andra HIV-läkemedel har även följande biverkningar rapporterats:

- minskat antal röda blodkroppar eller blodplättar
- inflammation i bukspottkörteln
- minskad eller onormal känsel i huden.

Dessa biverkningar förekommer ofta vid behandling med andra HIV-medel och kan förväntas när Viramune används i kombination med andra läkemedel. Det är dock inte troligt att dessa biverkningar orsakas av behandlingen med Viramune.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Minskning i vita blodkroppar (granulocytopeni) kan förekomma, vilket är mer vanligt hos barn. En minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan ha samband med nevirapin-behandlingen, observeras också oftare hos barn. Liksom vid hudutslag, var vänlig informera din läkare om alla biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Viramune ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är nevirapin. Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin.
- Övriga innehållsämnen är:
  - mikrokristallin cellulosa
  - laktos (som monohydrat)
  - povidon K25
  - natriumstärkelseglykolat
  - kolloidal kiseldioxid och
  - magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Vit, oval, bikonvex tablett. Ena sidan är märkt med koden ”54 193”, med en skåra som separerar ”54” och ”193”. Den andra sidan är märkt med företagssymbol. Skåran är inte avsedd för att dela tablett. Viramune tabletter tillhandahålls i blisterförpackning, med 14, 60 eller 120 tabletter per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Viramune finns också tillgängligt som oral suspension.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

### **Tillverkare**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

eller

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania-Markopoulo  
194 00 Koropi  
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00



**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast {datum}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## Bipacksedeln: Information till användaren

### Viramune 50 mg/5 ml oral suspension nevirapin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Viramune är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune
3. Hur du tar Viramune
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viramune ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Viramune är och vad det används för**

Viramune hör till läkemedelsgruppen antiretrovirala medel, som används vid behandling av infektion med Humant Immunbrist Virus (HIV-1).

Den aktiva substansen i ditt läkemedel kallas nevirapin. Nevirapin hör till en klass antiretrovirala läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänta transkriptashämmare (NNRTI). Omvänt transkriptas är ett enzym som HIV behöver för att föröka sig. Nevirapin hindrar omvänt transkriptas från att arbeta. Genom att hindra omvänt transkriptas från att arbeta, hjälper Viramune till att kontrollera HIV-1-infektionen.

Viramune är avsett för behandling av HIV-infekterade vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar. Du måste använda Viramune tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de mediciner som är bäst för dig.

**Om Viramune har förskrivits till ditt barn så riktar sig all information i denna bipacksedel till ditt barn (i så fall ska du läsa "ditt barn" istället för "du").**

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune**

##### **Ta inte Viramune**

- om du är allergisk mot nevirapin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar").
- om du har använt Viramune tidigare och måste sluta på grund av:
  - svåra hudutslag
  - hudutslag med andra symtom till exempel:
    - feber
    - blåsbildning
    - munsår

- ögoninflammation
- svullnad i ansiktet
- allmän svullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- allmän sjukdomskänsla
- buksmärta
- överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
- leverinflammation (hepatit)
- om du har svår leversjukdom
- om du vid ett tidigare tillfälle måste avbryta behandlingen med Viramune på grund av förändrad leverfunktion
- om du tar mediciner som innehåller växten johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta örtmedel kan leda till att Viramune inte fungerar som avsett.

### Varningar och försiktighet

**Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Viramune.**

**Under de första 18 veckornas behandling med Viramune är det mycket viktigt att du och din läkare är uppmärksamma på tecken på lever- eller hudreaktioner. Dessa kan bli svåra och till och med livshotande. Det är störst risk för sådana reaktioner under de första 6 veckornas behandling.**

**Om du får svåra hudutslag eller överkänslighet (allergiska reaktioner som kan uppträda i form av hudutslag) tillsammans med andra biverkningar såsom**

- feber,
- blåsor,
- munsår,
- ögoninflammation,
- ansiktssvullnad,
- generell svullnad,
- andfåddhet,
- muskel- eller ledsmärta,
- allmän sjukdomskänsla,
- eller buksmärta

**SKA DU SLUTA ANVÄNDA VIRAMUNE OCH OMEDELBART KONTAKTA din läkare eftersom sådana reaktioner kan vara potentiellt livshotande eller leda till döden. Om du någon gång får symtom av milda utslag utan andra reaktioner ska du informera din läkare omedelbart, för att få råd huruvida du ska sluta använda Viramune.**

**Om du får symtom som tyder på leverskada, såsom**

- aptitförlust,
- illamående,
- kräkningar,
- gul hud (gulsot),
- buksmärta

**ska du sluta använda Viramune och kontakta din läkare omedelbart.**

**Om du utvecklar allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner när du använder Viramune, ska du ALDRIG ANVÄNDA VIRAMUNE igen utan att först diskutera med din läkare.**

**Du måste använda Viramune med den dos din läkare har ordinerat. Detta är speciellt viktigt under de första 14 dagarna av behandlingen (för ytterligare information, se *Hur du tar Viramune*).**

Följande patienter löper högre risk att utveckla leverproblem:

- kvinnor
- hepatit B- eller C-infekterade
- förhöjda värden på leverfunktionsprover
- tidigare obehandlade patienter med höga CD4-värden när Viramune-behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)
- tidigare behandlade patienter med mätbar HIV-1 virusmängd i plasma och höga CD4-värden när Viramune-behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (som kan hänföras till AIDS-sjukdom), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits tidigare, men ej orsakat några symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Förändringar i fettdistributionen kan förekomma hos patienter som får kombinerad antiretroviral behandling. Kontakta din eller ditt barns läkare om du noterar förändringar i kroppsfettet (se avsnitt 4 ”*Eventuella biverkningar*”).

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som kallas osteonekros (vävnadsdöd i benvävnaden orsakat av strypt blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, försvagat immunförsvar och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Om du tar nevirapin och zidovudin samtidigt, informera din läkare eftersom denne kan behöva kontrollera dina vita blodkroppar.

Ta inte Viramune efter att ha utsatts för HIV-virus såvida du inte har blivit diagnosticerad med HIV och instruerats av din läkare att ta Viramune. Viramune botar inte HIV-infektionen. Därför kan du fortsätta utveckla infektioner och andra sjukdomar som är förknippade med HIV-infektion. Du ska därför bibehålla regelbunden kontakt med din läkare. Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Prednison bör inte användas för att behandla utslag som beror på Viramune.

Om du tar preventivmedel via munnen (till exempel p-piller) eller andra hormonella preventivmedel under behandling med Viramune så bör du också använda en barriärmetod (till exempel kondom) för att förhindra graviditet.

Om du får hormonersättning mot klimakteriebesvär, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Om du tar eller får rifampicin förskrivet för att behandla tuberkulos, informera läkare innan du tar detta läkemedel med Viramune.

**Barn och ungdomar:**

Viramune oral suspension kan användas av barn i alla åldersgrupper. Följ alltid exakt instruktionerna från ditt barns läkare.

Viramune finns också tillgängligt som tabletter. Viramune tabletter kan användas av:

- barn 16 år eller äldre
- barn under 16 år som väger 50 kg eller mer
- eller med en kroppsytta som är större än 1,25 m<sup>2</sup>.

**Andra läkemedel och Viramune**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera din läkare om alla andra mediciner innan du börjar ta Viramune. Skälet är att läkaren kan behöva ta ställning till om dina andra läkemedel fortfarande fungerar och om dosen behöver ändras. Läs noga bipacksedlarna för alla de andra HIV-läkemedlen, som du ska använda tillsammans med Viramune.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder eller nyligen har använt:

- johannesört (*Hypericum perforatum*, medicin mot nedstämdhet)
- rifampicin (tuberkulos-läkemedel)
- rifabutin (tuberkulos-läkemedel)
- makrolider t ex klaritromycin (antibiotika)
- flukonazol (mot svampinfektioner)
- ketokonazol (mot svampinfektioner)
- itrakonazol (mot svampinfektioner)
- metadon (vid opiatutsättning)
- warfarin (blodförtunnande)
- hormonella preventivmedel (t ex p-piller)
- atazanavir (HIV-läkemedel)
- lopinavir/ritonavir (HIV-läkemedel)
- fosamprenavir (HIV-läkemedel)
- efavirenz (HIV-läkemedel)
- etravirin (HIV-läkemedel)
- rilpivirin (HIV-läkemedel)
- delavirdin (HIV-läkemedel)
- zidovudin (HIV-läkemedel)
- boceprevir (mot hepatit C)
- telaprevir (mot hepatit C)
- elvitegravir/kobicistat (HIV-läkemedel)

Din läkare kommer att följa effekten noga av Viramune och dessa läkemedel om du använder dem tillsammans.

Om du behandlas med dialys av njurarna, kommer din doktor att överväga en dosjustering av Viramune. Detta beror på att Viramune delvis kan sköljas ut ur blodet vid dialys.

**Viramune med mat och dryck**

Det finns inga hinder att ta Viramune tillsammans med mat och dryck.

**Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör avbryta amningen om du använder Viramune. I allmänhet rekommenderas de som är HIV-infekterade att avstå från att amma, eftersom det är möjligt att din baby kan bli infekterad med HIV genom din bröstmjolk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna trötthet när du tar Viramune. Var försiktig vid aktiviteter som bilkörning, användning av verktyg eller maskiner. Om du upplever trötthet ska du undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som bilkörning eller användning av verktyg eller maskiner.

### **Viramune innehåller sackaros, sorbitol, metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat**

Viramune oral suspension innehåller 150 mg sackaros och 162 mg sorbitol per ml oral lösning. Detta ska beaktas för patienter med typ-2-diabetes.

Om din läkare har talat om att du har en intolerans mot vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar Viramune.

Viramune oral suspension innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat. Hjälppämnen som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

## **3. Hur du tar Viramune**

Du ska inte använda Viramune enbart. Du måste använda det med minst två andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de bästa läkemedlen för dig.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga dosen är densamma till alla vuxna (20 ml).

Ditt barns läkare kommer att räkna fram dosen för ditt barn. Dosen räknas fram med utgångspunkt från ditt barns ålder och vikt eller barnets kroppsytta. Se till att läkaren noga informerar om vilken dos du ska ge ditt barn.

### Vuxna

Dosen för vuxna är 20 ml (200 mg) en gång per dag under de första 14 dagarna (insättningsperiod). Efter 14 dagar är den vanliga dosen 20 ml (200 mg) två gånger dagligen.

Det är mycket viktigt att endast ta 20 ml Viramune per dag under de första 14 dagarna (insättningsperiod). Om du får några hudutslag under denna period, ska du inte öka dosen, utan kontakta din läkare.

Viramune finns också tillgängligt som 200 mg tabletter för vuxna (från 16 års ålder).

### Användning för barn

Dosen för barn är 4 mg/kg kroppsvikt eller 150 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta en gång per dag under de första två veckornas behandling (insättningsperiod). Därefter kommer barnet att övergå till dosering två gånger dagligen och läkaren kommer att bestämma rätt dos, baserad på barnets vikt eller kroppsytta.

Det är mycket viktigt att ditt barn endast tar Viramune en gång per dag under de första 14 dagarna (insättningsperiod). Om ditt barn får några hudutslag under denna period, ska du inte öka dosen, utan kontakta din läkare.

Viramune finns också tillgängligt som 200 mg tabletter för äldre barn, särskilt ungdomar, som väger mer än 50 kg eller har en kroppsyta på mer än 1,25 m<sup>2</sup>. Barnets läkare kommer att informera dig om den rätta dosen för ditt barn, Ditt barns läkare kommer kontinuerligt att undersöka barnets vikt och kroppsyta för att säkerställa rätt dosering. Fråga läkaren eller apotekspersonal om du är osäker.

Mät upp rätt dos med den medföljande dossprutan och adaptern enligt följande:

1. Skaka flaskan försiktigt.
2. Öppna flaskan.
3. Fäst plastadaptern på flaskhalsen genom att först trycka och sedan skruva fast den. Se till att adaptern sitter fast ordentligt.
4. Sätt dossprutan i adaptern. Se till att dossprutan sitter fast ordentligt.
5. Vänd flaskan upp och ned och dra försiktigt in rätt mängd Viramune oral suspension i sprutan.
6. Du kan dra in högst 5 ml varje gång. Om du behöver en högre dos, upprepa steg 4-5.

Flaskan kan förslutas med locket till adaptern.

Om du är vuxen och väljer ett annat mått (t ex dosmugg eller tesked) är det viktigt att vara säker på att hela dosen tas, eftersom en del Viramune kan finnas kvar i muggen eller skeden.

Insättningsperioden på 14 dagar har visats sig medföra lägre risk för hudutslag.

Eftersom Viramune alltid kommer att ges tillsammans med andra läkemedel som hämmar HIV-virus, ska du följa instruktionerna för dessa läkemedel noga. Dessa finns i bipacksedlarna för dessa läkemedel.

Du ska fortsätta att använda VIRAMUNE så länge din läkare rekommenderar det.

I avsnittet "*Varningar och försiktighet*" ovan anges att läkaren kommer att följa leverprover och vara uppmärksam på oönskade effekter, t ex hudutslag. Beroende på utvecklingen kan din läkare besluta sig för att avbryta eller avsluta behandlingen med Viramune. Din läkare kan sedan besluta sig för att återuppta behandlingen med en lägre dosering.

Viramune oral suspension är en flytande suspension som skall sväljas. Skaka flaskan väl innan du tar din medicin.

### **Om du har tagit för stor mängd av Viramune**

Använd inte mer Viramune än din läkare har förskrivit och som beskrivs i denna bipacksedel. Det finns för närvarande begränsad information om effekterna av Viramune vid överdosering. Kontakta din läkare om du har tagit för stor mängd av Viramune.

### **Om du har glömt att ta Viramune**

Försök att inte missa någon dos. Om du upptäcker missad dos inom 8 timmar efter avsedd tidpunkt, ska du ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det har gått mer än 8 timmar efter avsedd tidpunkt, ta endast nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

### **Om du slutar att ta Viramune**

Att ta alla doser av HIV-läkemedel vid rätt tidpunkt

- leder till en stor ökning av effekten av din kombination av antiretrovirala läkemedel
- minskar risken att din HIV-infektion blir resistent mot dina antiretrovirala läkemedel.

Det är därför viktigt att fortsätta använda Viramune korrekt enligt anvisningarna ovan, om inte din läkare instruerar dig att sluta.

Om du eller ditt barn avbryter behandlingen med Viramune oral suspension under mer än 7 dagar kommer din läkare att föreslå att du startar insättningsperioden på 14 dagar (se ovan) ännu en gång innan du återgår till behandling två gånger dagligen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med själva HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**I avsnittet "*Varningar och försiktighet*", ovan, anges att den viktigaste biverkan av Viramune är svåra och livshotande hudreaktioner samt allvarliga leverskador. Dessa reaktioner förekommer främst under de första 18 veckornas behandling med Viramune. Denna period kräver därför noggrann uppföljning av din läkare.**

Om du någonsin observerar några hudutslag ska du informera din läkare omedelbart.

När hudutslag förekommer är de normalt milda till medelsvåra. Hos vissa patienter kan emellertid utslag, som framträder som blåsbildning i huden, vara svåra eller livshotande (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) och dödsfall har rapporterats. De flesta fall av utslag, både svåra och milda till medelsvåra uppträder under de första 6 veckorna.

Om hudutslag och illamående uppträder samtidigt, måste du avbryta behandlingen omedelbart och uppsöka din läkare snarast. Var speciellt uppmärksam på om ditt barn får några utslag. Även om utslagen ser normala ut (t ex blöjeksem), kan de ha orsakats av Viramune. Fråga barnets doktor om du är tveksam.

Överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) kan förekomma. Sådana reaktioner kan förekomma i form av anafylaxi (en svår form av allergisk reaktion) med symtom som:

- hudutslag
- ansiktssvullnad
- andningssvårigheter (kramp i luftvägarna)
- anafylaktisk chock

Överkänslighetsreaktioner kan också förekomma som hudutslag tillsammans med andra biverkningar:

- feber
- blåsor på huden
- munsår
- ögoninflammation
- ansiktssvullnad
- allmän svullnad
- andfäddhet
- muskel- eller ledsmärta
- en minskning av antalet vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allmän sjukdomskänsla
- allvarliga problem med lever- eller njurar (lever- eller njursvikt)

Tala omedelbart om för din läkare om du får hudutslag och någon av de andra biverkningarna som hör till en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion). Sådana reaktioner kan vara livshotande.



Onormal leverfunktion har rapporterats vid behandling med Viramune. Detta inkluderar några fall av inflammation i levern (hepatit) som kan vara plötslig och intensiv (fulminant hepatit) och leversvikt, som båda kan leda till döden.

Informera din läkare om du upplever något av följande kliniska symtom som tyder på leverskada:

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- gul hud (gulsot)
- buksmärta

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- buksmärta
- lös avföring (diarré)
- leverinflammation (hepatit)
- utmattning
- feber
- avvikande leverfunktionsprover

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronkospasm) eller anafylaktisk chock
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)
- gul hud (gulsot)
- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- ledsmärta (artralgi)
- muskelsmärta (myalgi)
- minskad fosforhalt i blodet
- ökat blodtryck

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom).

När Viramune använts tillsammans med andra HIV-läkemedel har även följande biverkningar rapporterats:

- minskat antal röda blodkroppar eller blodplättar
- inflammation i bukspottkörteln
- minskad eller onormal känsel i huden.

Dessa biverkningar förekommer ofta vid behandling med andra HIV-medel och kan förväntas när Viramune används i kombination med andra läkemedel. Det är dock inte troligt att dessa biverkningar orsakas av behandlingen med Viramune.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Minskning i vita blodkroppar (granulocytopeni) kan förekomma, vilket är mer vanligt hos barn. En minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan ha samband med nevirapin-behandlingen, observeras också oftare hos barn. Liksom vid hudutslag, var vänlig informera din läkare om alla biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Viramune ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Viramune ska användas inom 6 månader efter öppnandet av flaskan. Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är nevirapin. 5 ml innehåller 50 mg av den aktiva substansen nevirapin (som hemihydrat).
- Övriga innehållsämnen är:
  - karbomer
  - metylparahydroxibensoat
  - propylparahydroxibensoat
  - sorbitol
  - sackaros
  - polysorbat 80
  - natriumhydroxid och
  - vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Viramune oral suspension är en vit till benvit homogen suspension.

Viramune oral suspension tillhandahålls i plastflaska, med suspension för oral användning, med 240 ml suspension per flaska. En dosspruta i plast finns i varje förpackning för att mäta upp rätt dos.

Viramune tillhandahålls också som 200 mg tabletter för äldre barn och vuxna.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**Tillverkare**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast den {datum}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Viramune 100 mg depottabletter**

nevirapin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Viramune är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune
3. Hur du tar Viramune
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viramune ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Viramune är och vad det används för**

Viramune hör till läkemedelsgruppen antiretrovirala medel, som används vid behandling av infektion med Humant Immunbrist Virus (HIV-1).

Den aktiva substansen i ditt läkemedel kallas nevirapin. Nevirapin hör till en klass antiretrovirala läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänta transkriptashämmare (NNRTI). Omvänt transkriptas är ett enzym som HIV behöver för att föröka sig. Nevirapin hindrar omvänt transkriptas från att arbeta. Genom att hindra omvänt transkriptas från att arbeta, hjälper Viramune till att kontrollera HIV-1-infektionen.

Viramune är avsett för behandling av HIV-infekterade ungdomar och barn över tre år som klarar av att svälja tabletter. Du måste använda Viramune tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de mediciner som är bäst för dig.

Viramune depottabletter ska endast användas efter en två-veckors behandling med en annan typ av Viramune (tabletter med omedelbar frisättning eller suspension) såvida du inte för närvarande tar Viramune och byter till depottabletter.

**Om Viramune har förskrivits till ditt barn. All information i denna bipacksedel är avsedd för ditt barn (var snäll och läs ”ditt barn” i stället för ”du”).**

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune**

**Ta inte Viramune**

- om du är allergisk mot nevirapin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 ”Förpackningens innehåll och övriga upplysningar”).

- om du har använt Viramune tidigare och måste sluta på grund av:
  - svåra hudutslag
  - hudutslag med andra symtom till exempel:
    - feber
    - blåsbildning
    - munsår
    - ögoninflammation
    - svullnad i ansiktet
    - allmän svullnad
    - andfåddhet
    - muskel- eller ledsmärta
    - allmän sjukdomskänsla
    - buksmärta
  - överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
  - leverinflammation (hepatit)
- om du har svår leversjukdom
- om du vid ett tidigare tillfälle måste avbryta behandlingen med Viramune på grund av förändrad leverfunktion
- om du tar mediciner som innehåller växten johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta örtmedel kan leda till att Viramune inte fungerar som avsett.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Viramune.

Under de första 18 veckornas behandling med Viramune är det mycket viktigt att du och din läkare är uppmärksamma på tecken på lever- eller hudreaktioner. Dessa kan bli svåra och till och med livshotande. Det är störst risk för sådana reaktioner under de första 6 veckornas behandling.

**Om du får svåra hudutslag eller överkänslighet (allergiska reaktioner som kan uppträda i form av hudutslag) tillsammans med andra biverkningar såsom**

- feber,
- blåsor,
- munsår,
- ögoninflammation,
- ansiktssvullnad,
- generell svullnad,
- andfåddhet,
- muskel- eller ledsmärta,
- allmän sjukdomskänsla,
- eller buksmärta

**SKA DU SLUTA ANVÄNDA VIRAMUNE OCH OMEDELBART KONTAKTA din läkare eftersom sådana reaktioner kan vara potentiellt livshotande eller leda till döden. Om du någon gång får symtom av milda utslag utan andra reaktioner ska du informera din läkare omedelbart, för att få råd huruvida du ska sluta använda Viramune.**

**Om du får symtom som tyder på leverskada, såsom**

- aptitförlust,
- illamående,
- kräkningar,
- gul hud (gulsot),
- buksmärta

**ska du sluta använda Viramune och kontakta din läkare omedelbart.**

**Om du utvecklar allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner när du använder Viramune, ska du ALDRIG ANVÄNDA VIRAMUNE igen utan att först diskutera med din läkare. Du måste använda Viramune med den dosering din läkare har ordinerat. Detta är speciellt viktigt under de första 14 dagarna av behandlingen (för ytterligare information, se *Hur du tar Viramune*).**

Följande patienter löper högre risk att utveckla leverproblem:

- kvinnor
- hepatit B- eller C-infekterade
- förhöjda värden på leverfunktionsprover
- tidigare obehandlade patienter med höga CD4-värden när Viramunebehandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)
- tidigare behandlade patienter med mätbar HIV-1 virusmängd i plasma och höga CD4-värden när Viramunebehandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>).

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (som kan hänföras till AIDS-sjukdom), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits tidigare, men ej orsakat några symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Förändringar i fettdistributionen kan förekomma hos patienter som får kombinerad antiretroviral behandling. Kontakta din läkare om du noterar förändringar i kroppsfettet (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som kallas osteonekros (vävnadsdöd i benvävnaden orsakat av strypt blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, försvagat immunförsvar och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Om du tar nevirapin och zidovudin samtidigt, informera din läkare eftersom denne kan behöva kontrollera dina vita blodkroppar.

Ta inte Viramune efter att ha utsatts för HIV-virus såvida du inte har blivit diagnosticerad med HIV och instruerats av din läkare att ta Viramune. Viramune botar inte HIV-infektionen. Därför kan du fortsätta utveckla infektioner och andra sjukdomar som är förknippade med HIV-infektion. Du ska därför bibehålla regelbunden kontakt med din läkare. Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Prednison bör inte användas för att behandla utslag som beror på Viramune.

Om du tar preventivmedel via munnen (till exempel p-piller) eller andra hormonella preventivmedel under behandling med Viramune så bör du också använda en barriärmetod (till exempel kondom) för att förhindra graviditet.



Om du får hormonersättning mot klimakteriebesvär, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Om du tar eller får rifampicin förskrivet för att behandla tuberkulos, informera läkare innan du tar läkemedlet tillsammans med Viramune.

Viramune depottabletter, eller delar av tabletter, kan ibland passera genom kroppen och ses i avföringen. De kan se ut som hela tabletter, men har inte setts påverka effekten av nevirapin. Tala om för läkaren om du finner delar av tabletter i din avföring.

### **Barn och ungdomar**

Viramune 100 mg depottabletter kan användas av barn från 3 år och uppåt. Följ alltid läkarens anvisningar noga.

För mindre barn, från födelsen, finns oral suspension i flytande form.

### **Andra läkemedel och Viramune**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera din läkare om alla andra mediciner du tar innan du börjar ta Viramune tabletter. Skälet är att läkaren kan behöva ta ställning till om dina andra läkemedel fortfarande fungerar och om dosen behöver ändras. Läs noga bipacksedlarna för alla de andra HIV-läkemedlen, som du ska använda tillsammans med Viramune.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder eller nyligen har använt:

- johannesört (*Hypericum perforatum*, medicin mot nedstämdhet)
- rifampicin (tuberkulos-läkemedel)
- rifabutin (tuberkulos-läkemedel)
- makrolider t ex klaritromycin (antibiotika)
- flukonazol (mot svampinfektioner)
- ketokonazol (mot svampinfektioner)
- itrakonazol (mot svampinfektioner)
- metadon (vid opiatutsättning)
- warfarin (blodförtunnande)
- hormonella preventivmedel (t ex p-piller)
- atazanavir (HIV-läkemedel)
- lopinavir/ritonavir (HIV-läkemedel)
- fosamprenavir (HIV-läkemedel)
- efavirenz (HIV-läkemedel)
- etravirin (HIV-läkemedel)
- rilpivirin (HIV-läkemedel)
- delavirdin (HIV-läkemedel)
- zidovudin (HIV-läkemedel)
- boceprevir (mot hepatit C)
- telaprevir (mot hepatit C)
- elvitegravir/kobicistat (HIV-läkemedel)

Din läkare kommer att följa effekten noga av Viramune och dessa läkemedel om du använder dem tillsammans.

### **Viramune med mat och dryck**

Det finns inga hinder att ta Viramune tillsammans med mat och dryck.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör avbryta amningen om du använder Viramune. I allmänhet rekommenderas de som är HIV-infekterade att avstå från att amma, eftersom det är möjligt att din baby kan bli infekterad med HIV genom din bröstmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig utmattad när du använder Viramune. Var försiktig vid aktiviteter som att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig utmattad ska du undvika uppgifter som kan vara riskabla, som att köra bil eller använda redskap eller maskiner.

### **Viramune innehåller laktos**

Viramune depottabletter innehåller laktos (mjölksocker). Om din läkare har talat om att du har en intolerans mot vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar Viramune.

## **3. Hur du tar Viramune**

Du ska inte använda Viramune enbart. Du måste använda det med minst två andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de bästa läkemedlen för dig.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Dosering:

#### Användning för vuxna

Viramune depottabletter 100 mg ska inte användas av vuxna. Efter insättningsperioden ska vuxna använda Viramune depottabletter 400 mg.

#### Användning för barn

Viramune depottabletter ska endast användas av barn från tre års ålder och uppåt. För yngre barn, från födseln, finns oral suspension tillgänglig.

Barnets läkare kommer att beräkna dosen för ditt barn. Beräkningen kommer att baseras på ditt barns ålder och kroppsvikt eller kroppsyta. Se till att läkare talar om vilken dos du måste ge ditt barn.

Under de första 14 dagarna (insättningsperioden) med Viramune oral suspension är dosen 4 mg/kg kroppsvikt eller 150 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta givet en gång om dagen. Därefter kommer ditt barn att byta till Viramune depottabletter en gång per dag och barnets läkare kommer att välja rätt dos och depottablettstyrka baserat på ditt barns vikt eller kroppsyta.

Det är mycket viktigt att ditt barn endast tar Viramune oral suspension en gång per dag under de första 14 dagarna (insättningsperioden). Om ditt barn får några hudutslag under denna period, ska det inte börja med Viramune depottabletter, kontakta i stället barnets läkare.

Barnets läkare kommer att kontrollera barnets ålder, vikt eller kroppsyta kontinuerligt för att försäkra sig om att dosen är korrekt. Ta kontakt med barnets läkare om du är osäker.

Denna 14 dagars insättningsperiod har visats sig medföra lägre risk för hudutslag.

Patienter som redan behandlas med tabletter med omedelbar frisättning eller oral suspension kan byta till depottabletter utan insättningsperiod.

Eftersom Viramune alltid kommer att ges tillsammans med andra läkemedel som hämmar HIV-virus, ska du följa instruktionerna för dessa läkemedel noga. Dessa finns i bipacksedlarna i för dessa läkemedel.

Viramune finns också tillgängligt som 400 mg depottabletter för användning en gång per dag efter insättningsperioden, för barn beroende på deras ålder och kroppsvikt (kroppsyta). Barnets läkare kommer informera dig om den korrekta dosen för ditt barn.

Du ska fortsätta att använda Viramune så länge läkaren rekommenderar det.

I avsnittet "*Varningar och försiktighet*" ovan anges att barnets läkare kommer att följa leverprover och vara uppmärksam på oönskade effekter, t ex hudutslag. Beroende på utvecklingen kan läkaren besluta att avbryta eller avsluta behandlingen med Viramune. Läkaren kan sedan besluta sig för att återuppta behandlingen med en lägre dos.

Om du har nedsatt njur- eller leverfunktion, använd endast Viramune 200 mg tabletter eller Viramune 50 mg/5 ml oral suspension.

Viramune depottabletter ska endast tas via munnen. Tugga inte på depottabletterna. Viramune kan tas med eller utan mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Viramune**

Använd inte mer Viramune än läkaren har förskrivit och som beskrivs i denna bipacksedel. Det finns för närvarande begränsad information om effekterna av Viramune vid överdosering. Kontakta läkare om du har tagit för stor mängd av Viramune.

#### **Om du har glömt att ta Viramune**

Försök att inte missa någon dos. Om du upptäcker missad dos inom 12 timmar efter avsedd tidpunkt, ska du ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det har gått mer än 12 timmar efter avsedd tidpunkt, ta istället bara nästa dos vid den ordinarie tidpunkten.

#### **Om du slutar att ta Viramune**

Att ta alla doser av HIV-läkemedel vid rätt tidpunkt

- leder till en stor ökning av effekten av din kombination av antiretrovirala läkemedel
- minskar risken att din HIV-infektion blir resistent mot dina antiretrovirala läkemedel.

Det är viktigt att fortsätta använda Viramune korrekt enligt anvisningarna ovan, om inte din läkare instruerar dig att sluta.

Om du avbryter behandlingen med Viramune depottabletter under mer än 7 dagar kommer din läkare att föreslå att du startar insättningsperioden på 14 dagar med Viramune oral suspension (se ovan) ännu en gång innan du återgår till behandling en gång dagligen med Viramune depottabletter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med själva HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**I avsnittet "Varningar och försiktighet", ovan, anges att de viktigaste biverkningarna av Viramune tabletter är svåra och livshotande hudreaktioner samt allvarliga leverskador. Dessa reaktioner förekommer främst under de första 18 veckornas behandling med Viramune. Denna period kräver därför noggrann uppföljning av din läkare.**

Om du någonsin observerar några hudutslag ska du informera din läkare omedelbart.

När hudutslag förekommer är de normalt milda till medelsvåra. Hos vissa patienter kan emellertid utslag, som framträder som blåsbildning i huden, vara svåra eller livshotande (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) och dödsfall har rapporterats. De flesta fall av utslag, både svåra och milda till medelsvåra, uppträder under de första 6 veckorna.

Om hudutslag och illamående uppträder samtidigt, måste du avbryta behandlingen och uppsöka din läkare omedelbart.

Överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) kan förekomma. Sådana reaktioner kan förekomma i form av anafylaxi (en svår form av allergisk reaktion) med symtom som:

- hudutslag
- ansiktssvullnad
- andningssvårigheter (kramp i luftvägarna)
- anafylaktisk chock

Överkänslighetsreaktioner kan också förekomma som hudutslag tillsammans med andra biverkningar som:

- feber
- blåsor på huden
- munsår
- ögoninflammation
- ansiktssvullnad.
- allmän svullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- en minskning av antalet vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allmän sjukdomskänsla
- allvarliga problem med lever- eller njurar (lever- eller njursvikt)

Tala omedelbart för din läkare om du får hudutslag och någon av de andra biverkningarna som hör till en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion). Sådana reaktioner kan vara livshotande.

Onormal leverfunktion har rapporterats vid behandling med Viramune. Detta inkluderar några fall av inflammation i levern (hepatit) som kan vara plötslig och intensiv (fulminant hepatit) och leversvikt, som båda kan leda till döden.

Informera din läkare om du upplever något av följande kliniska symtom på leverskada:

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar

- gul hud (gulsot)
- buksmärta

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune 200 mg tabletter under den 14 dagar långa insättningsperioden:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hudutslag
- feber
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående
- lös avföring (diarré)
- utmattning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion (överkänslighet)
- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronkospasm) eller anafylaktisk chock
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom)
- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- gul hud (gulsot)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- kräkningar
- muskelsmärta (myalgi)
- ledsmärta (artralgi)
- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- avvikande leverfunktionsprover
- minskad blodfosfor
- ökat blodtryck

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leverinflammation (hepatit)
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune depottabletter en gång per dag som underhållsbehandling.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hudutslag
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående
- leverinflammation (hepatit)
- utmattning
- avvikande leverfunktionsprover
- feber
- kräkningar
- lös avföring (diarré)
-

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion (överkänslighet)
- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronkospasm) eller anafylaktisk chock
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom)
- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- gul hud (gulsot)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- muskelsmärta (myalgi)
- ledsmärta (artralgi)
- minskad blodfosfor
- ökat blodtryck

När Viramune använts tillsammans med andra HIV-läkemedel har även följande biverkningar rapporterats:

- minskat antal röda blodkroppar eller blodplättar
- inflammation i bukspottkörteln
- minskad eller onormal känsel i huden

Dessa biverkningar förekommer ofta vid behandling med andra HIV-medel och kan förväntas när Viramune används i kombination med andra läkemedel. Det är dock inte troligt att dessa biverkningar orsakas av behandlingen med Viramune.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Minskning i vita blodkroppar (granulocytopeni) kan förekomma, vilket är mer vanligt hos barn. En minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan ha samband med nevirapinbehandlingen, observeras också oftare hos barn. Liksom vid hudutslag, var vänlig informera din läkare om alla biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Viramune ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Viramune ska användas inom 2 månader efter öppnandet.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är nevirapin. Varje depottablett innehåller 100 mg nevirapin.
- Övriga innehållsämnen är laktos (som monohydrat), hypromellos, gul järnoxid och magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Viramune depottabletter 100 mg är gula, runda och bikonvexa. Depottabletterna är ca 9 mm i diameter och är präglade med V01 på ena sidan och företagets logo på andra sidan. Viramune depottabletter 100 mg tillhandahålls i burkar med 90 depottabletter.

Viramune finns också tillgängligt som oral suspension, tabletter och depottabletter med högre styrka.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

### **Tillverkare**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473 922

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00



**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast {datum}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Viramune 400 mg depottabletter**  
nevirapin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Viramune är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune
3. Hur du tar Viramune
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viramune ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Viramune är och vad det används för**

Viramune hör till läkemedelsgruppen antiretrovirala medel, som används vid behandling av infektion med Humant Immunbrist Virus (HIV-1).

Den aktiva substansen i ditt läkemedel kallas nevirapin. Nevirapin hör till en klass antiretrovirala läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänta transkriptashämmare (NNRTI). Omvänt transkriptas är ett enzym som HIV behöver för att föröka sig. Nevirapin hindrar omvänt transkriptas från att arbeta. Genom att hindra omvänt transkriptas från att arbeta, hjälper Viramune till att kontrollera HIV-1-infektionen.

Viramune är avsett för behandling av HIV-infekterade vuxna, ungdomar och barn över tre år som klarar av att svälja tabletter. Du måste använda Viramune tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de mediciner som är bäst för dig.

Viramune depottabletter ska endast användas efter en två-veckors behandling med en annan typ av Viramune (tabletter med omedelbar frisättning eller suspension) såvida du inte för närvarande tar Viramune och byter till depottabletter.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Viramune**

**Ta inte Viramune**

- om du är allergisk mot nevirapin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 ”Förpackningens innehåll och övriga upplysningar”).
- om du har använt Viramune tidigare och måste sluta på grund av:
  - svåra hudutslag
  - hudutslag med andra symtom till exempel:
    - feber
    - blåsbildning
    - munsår

- ögoninflammation
- svullnad i ansiktet
- allmän svullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- allmän sjukdomskänsla
- buksmärta
- överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
- leverinflammation (hepatit)
- om du har svår leversjukdom
- om du vid ett tidigare tillfälle måste avbryta behandlingen med Viramune på grund av förändrad leverfunktion
- om du tar mediciner som innehåller växten johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta örtmedel kan leda till att Viramune inte fungerar som avsett.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Viramune.

Under de första 18 veckornas behandling med Viramune är det mycket viktigt att du och din läkare är uppmärksamma på tecken på lever- eller hudreaktioner. Dessa kan bli svåra och till och med livshotande. Det är störst risk för sådana reaktioner under de första 6 veckornas behandling.

**Om du får svåra hudutslag eller överkänslighet (allergiska reaktioner som kan uppträda i form av hudutslag) tillsammans med andra biverkningar såsom**

- feber,
- blåsor,
- munsår,
- ögoninflammation,
- ansiktssvullnad,
- generell svullnad,
- andfåddhet,
- muskel- eller ledsmärta,
- allmän sjukdomskänsla,
- eller buksmärta

**SKA DU SLUTA ANVÄNDA VIRAMUNE OCH OMEDELBART KONTAKTA din läkare** eftersom sådana reaktioner kan vara potentiellt livshotande eller leda till döden. Om du någon gång får symtom av milda utslag utan andra reaktioner ska du informera din läkare omedelbart, för att få råd huruvida du ska sluta använda Viramune.

**Om du får symtom som tyder på leverskada, såsom**

- aptitförlust,
- illamående,
- kräkningar,
- gul hud (gulsot),
- buksmärta

**ska du sluta använda Viramune och kontakta din läkare omedelbart.**

**Om du utvecklar allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner när du använder Viramune, ska du ALDRIG ANVÄNDA VIRAMUNE igen utan att först diskutera med din läkare.**

**Du måste använda Viramune med den dosering din läkare har ordinerat. Detta är speciellt viktigt under de första 14 dagarna av behandlingen (för ytterligare information, se *Hur du tar Viramune*)**

Följande patienter löper högre risk att utveckla leverproblem:

- kvinnor
- hepatit B- eller C-infekterade
- förhöjda värden på leverfunktionsprover
- tidigare obehandlade patienter med höga CD4-värden när Viramunebehandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>)
- tidigare behandlade patienter med mätbar HIV-1 virusmängd i plasma och höga CD4-värden när Viramunebehandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm<sup>3</sup>, män mer än 400 celler/mm<sup>3</sup>).

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (som kan hänföras till AIDS-sjukdom), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits tidigare, men ej orsakat några symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Förändringar i fettdistributionen kan förekomma hos patienter som får kombinerad antiretroviral behandling. Kontakta din läkare om du noterar förändringar i kroppsfettet (se avsnitt 4 ”*Eventuella biverkningar*”).

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som kallas osteonekros (vävnadsdöd i benvävnaden orsakat av strypt blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, försvagat immunförsvar och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Om du tar nevirapin och zidovudin samtidigt, informera din läkare eftersom han/hon kan behöva kontrollera dina vita blodkroppar.

Ta inte Viramune efter att ha utsatts för HIV-virus såvida du inte har blivit diagnosticerad med HIV och instruerats av din läkare att ta Viramune. Viramune botar inte HIV-infektionen. Därför kan du fortsätta utveckla infektioner och andra sjukdomar som är förknippade med HIV-infektion. Du ska därför bibehålla regelbunden kontakt med din läkare. Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Prednison bör inte användas för att behandla utslag som beror på Viramune.

Om du tar preventivmedel via munnen (till exempel p-piller) eller andra hormonella preventivmedel under behandling med Viramune så bör du också använda en barriärmetod (till exempel kondom) för att förhindra graviditet .

Om du får hormonersättning mot klimakteriebesvär, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Om du tar eller får rifampicin förskrivet för att behandla tuberkulos, informera läkare innan du tar läkemedlet tillsammans med Viramune.

Viramune depottabletter, eller delar av tabletter, kan ibland passera genom kroppen och ses i avföringen. De kan se ut som hela tabletter, men har inte setts påverka effekten av nevirapin. Tala om för läkaren om du finner delar av tabletter i din avföring.

### **Barn och ungdomar**

Viramune 400 mg depottabletter kan användas av barn om de:

- är  $\geq 8$  år och väger 43,8 kg eller mer
- är äldre än 3 år och yngre än 8 år och väger 25 kg eller mer
- har en kroppsytta på 1,17 m<sup>2</sup> eller mer

För mindre barn finns mindre depottabletter och oral suspension i flytande form tillgängligt.

### **Andra läkemedel och Viramune**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera din läkare om alla andra mediciner du tar innan du börjar ta Viramune tabletter. Skälet är att läkaren kan behöva ta ställning till om dina andra läkemedel fortfarande fungerar och om dosen behöver ändras. Läs noga bipacksedlarna för alla de andra HIV-läkemedlen, som du ska använda tillsammans med Viramune.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder eller nyligen har använt:

- johannesört (*Hypericum perforatum*, medicin mot nedstämdhet)
- rifampicin (tuberkulos-läkemedel)
- rifabutin (tuberkulos-läkemedel)
- makrolider t ex klaritromycin (antibiotika)
- flukonazol (mot svampinfektioner)
- ketokonazol (mot svampinfektioner)
- itrakonazol (mot svampinfektioner)
- metadon (vid opiatutsättning)
- warfarin (blodförtunnande)
- hormonella preventivmedel (t ex p-piller)
- atazanavir (HIV-läkemedel)
- lopinavir/ritonavir (HIV-läkemedel)
- fosamprenavir (HIV-läkemedel)
- efavirenz (HIV-läkemedel)
- etravirin (HIV-läkemedel)
- rilpivirin (HIV-läkemedel)
- delavirdin (HIV-läkemedel)
- zidovudin (HIV-läkemedel)
- boceprevir (mot hepatit C)
- telaprevir (mot hepatit C)
- elvitegravir/kobicistat (HIV-läkemedel)

Din läkare kommer att följa effekten noga av Viramune och dessa läkemedel om du använder dem tillsammans.

### **Viramune med mat och dryck**

Det finns inga hinder att ta Viramune tillsammans med mat och dryck.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör avbryta amningen om du använder Viramune. I allmänhet rekommenderas de som är HIV-infekterade att avstå från att amma, eftersom det är möjligt att din baby kan bli infekterad med HIV genom din bröstmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig utmattad när du använder Viramune. Var försiktig vid aktiviteter som att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig utmattad ska du undvika uppgifter som kan vara riskabla, som att köra bil eller använda redskap eller maskiner.

### **Viramune innehåller laktos**

Viramune depottabletter innehåller laktos (mjölksocker).

Om din läkare har talat om att du har en intolerans mot sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar Viramune.

## **3. Hur du tar Viramune**

Du ska inte använda Viramune enbart. Du måste använda det med minst två andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de bästa läkemedlen för dig.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Dosering:

Vuxna:

Under de första 14 dagarna (insättningsperioden) är dosen en Viramune tablett 200 mg en gång om dagen. En separat startförpackning med Viramune tabletter 200 mg finns tillgänglig för denna insättningsperiod. Efter 14 dagar är den vanliga dosen en 400 mg depottablett en gång per dag.

Det är mycket viktigt att du endast tar en Viramune tablett per dag under de första 14 dagarna (insättningsperioden). Om du får några hudutslag under denna period, ska du inte börja med Viramune depottabletter, kontakta i stället din läkare.

Denna 14 dagars insättningsperiod har visats sig medföra lägre risk för hudutslag.

Patienter som redan behandlas med tabletter med omedelbar frisättning eller oral suspension kan byta till depottabletter utan insättningsperiod.

Eftersom Viramune alltid kommer att ges tillsammans med andra läkemedel som hämmar HIV-virus, ska du följa instruktionerna för dessa läkemedel noga. Dessa finns i bipacksedlarna i för dessa läkemedel.

Viramune finns också tillgängligt som mindre depottabletter (för barn från 3 år efter en insättningsperiod) eller som oral suspension (för alla åldersgrupper).

Du ska fortsätta att använda Viramune så länge läkaren rekommenderar det.

I avsnittet ”*Varningar och försiktighet*” ovan anges att din läkare kommer att följa leverprover och vara uppmärksam på oönskade effekter, t ex hudutslag. Beroende på utvecklingen kan läkaren besluta att avbryta eller avsluta behandlingen med Viramune. Läkaren kan sedan besluta sig för att återuppta behandlingen med en lägre dos.

Om du har nedsatt njur- eller leverfunktion, använd endast Viramune 200 mg tabletter eller Viramune 50 mg/5 ml oral suspension.

Viramune depottabletter ska endast tas via munnen. Tugga inte på tabletterna. Viramune kan tas med eller utan mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Viramune**

Använd inte mer Viramune än din läkare har förskrivit och som beskrivs i denna bipacksedel. Det finns för närvarande begränsad information om effekterna av Viramune vid överdosering. Kontakta läkare om du har tagit för stor mängd av Viramune.

#### **Om du har glömt att ta Viramune**

Försök att inte missa någon dos. Om du upptäcker missad dos inom 12 timmar efter avsedd tidpunkt, ska du ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det har gått mer än 12 timmar efter avsedd tidpunkt, ta istället bara nästa dos vid den ordinarie tidpunkten.

#### **Om du slutar att ta Viramune**

Att ta alla doser av HIV-läkemedel vid rätt tidpunkt

- leder till en stor ökning av effekten av din kombination av antiretrovirala läkemedel
- minskar risken att din HIV-infektion blir resistent mot dina antiretrovirala läkemedel.

Det är viktigt att fortsätta använda Viramune korrekt enligt anvisningarna ovan, om inte din läkare instruerar dig att sluta.

Om du avbryter behandlingen med Viramune depottabletter under mer än 7 dagar kommer din läkare att föreslå att du startar insättningsperioden på 14 dagar med Viramune tabletter (se ovan) ännu en gång innan du återgår till behandling en gång dagligen med Viramune depottabletter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med själva HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**I avsnittet ”Varningar och försiktighet”, ovan, anges att de viktigaste biverkningarna av Viramune tabletter är svåra och livshotande hudreaktioner samt allvarliga leverskador. Dessa reaktioner förekommer främst under de första 18 veckornas behandling med Viramune. Denna period kräver därför noggrann uppföljning av din läkare.**

Om du någonsin observerar några hudutslag ska du informera din läkare omedelbart.

När hudutslag förekommer är de normalt milda till medelsvåra. Hos vissa patienter kan emellertid utslag, som framträder som blåsbildning i huden, vara svåra eller livshotande (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) och dödsfall har rapporterats. De flesta fall av utslag, både svåra och milda till medelsvåra, uppträder under de första 6 veckorna.

Om hudutslag och illamående uppträder samtidigt, måste du avbryta behandlingen och uppsöka din läkare omedelbart.

Överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) kan förekomma. Sådana reaktioner kan förekomma i form av anafylaxi (en svår form av allergisk reaktion) med symtom som:

- hudutslag
- ansiktssvullnad
- andningssvårigheter (kramp i luftvägarna)
- anafylaktisk chock

Överkänslighetsreaktioner kan också förekomma som hudutslag tillsammans med andra biverkningar som:

- feber
- blåsor på huden
- munsår
- ögoninflammation
- ansiktssvullnad.
- allmän svullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- en minskning av antalet vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allmän sjukdomskänsla
- allvarliga problem med lever- eller njurar (lever- eller njursvikt)

Tala omedelbart om för din läkare om du får hudutslag och någon av de andra biverkningarna som hör till en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion). Sådana reaktioner kan vara livshotande.

Onormal leverfunktion har rapporterats vid behandling med Viramune. Detta inkluderar några fall av inflammation i levern (hepatit) som kan vara plötslig och intensiv (fulminant hepatit) och leversvikt, som båda kan leda till döden.

Informera din läkare om du upplever något av följande kliniska symtom på leverskada:

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- gul hud (gulsot)
- buksmärta

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune 200 mg tabletter under den 14 dagar långa insättningsperioden:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hudutslag
- feber
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående
- lös avföring (diarré)
- utmattning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion (överkänslighet)
- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronkospasm) eller anafylaktisk chock
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom)
- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)



- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- gul hud (gulsot)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- kräkningar
- muskelsmärta (myalgi)
- ledsmärta (artragi)
- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- avvikande leverfunktionsprover
- minskad blodfosfor
- ökat blodtryck

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leverinflammation (hepatit)
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt Viramune depottabletter en gång per dag som underhållsbehandling.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hudutslag
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående
- leverinflammation (hepatit)
- utmattning
- avvikande leverfunktionsprover
- feber
- kräkningar
- lös avföring (diarré)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergisk reaktion (överkänslighet)
- allergisk reaktion såsom hudutslag, ansiktssvullnad, andningssvårigheter (bronkospasm) eller anafylaktisk chock
- läkemedelsutlöst reaktion med allmänna symtom (läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili (förhöjt antal vita blodkroppar av en viss typ) i kombination med allmänna symtom)
- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- svåra och livshotande hudutslag (Stevens Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys)
- minskat antal av röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- gul hud (gulsot)
- nässelutslag (urtikaria)
- vätskeansamlingar under huden (angioödem)
- muskelsmärta (myalgi)
- ledsmärta (artragi)
- minskad blodfosfor
- ökat blodtryck

När Viramune använts tillsammans med andra HIV-läkemedel har även följande biverkningar rapporterats:

- minskat antal röda blodkroppar eller blodplättar
- inflammation i bukspottkörteln

- minskad eller onormal känsel i huden

Dessa biverkningar förekommer ofta vid behandling med andra HIV-medel och kan förväntas när Viramune används i kombination med andra läkemedel. Det är dock inte troligt att dessa biverkningar orsakas av behandlingen med Viramune.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Minskning i vita blodkroppar (granulocytopeni) kan förekomma, vilket är mer vanligt hos barn. En minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan ha samband med nevirapinbehandlingen, observeras också oftare hos barn. Liksom vid hudutslag, var vänlig informera din läkare om alla biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Viramune ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Viramune ska användas inom 2 månader efter öppnandet.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är nevirapin. Varje depottablett innehåller 400 mg nevirapin.
- Övriga innehållsämnen är laktos (som monohydrat), hypromellos, gul järnoxid, magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Gula, ovala och bikonvexa depottabletter. Depottabletterna är ca 9,3 mm x 19,1 mm och är präglade med V04 på ena sidan och företagets logo på andra sidan. Viramune depottabletter 400 mg tillhandahålls i blister med 30 eller 90 depottabletter per kartong. Alternativt finns 30 depottabletter 400 mg i burk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Viramune finns också tillgängligt som oral suspension, tabletter och depottabletter med lägre styrkor.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**Tillverkare**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473 922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast {datum}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu> .