

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viramune 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder 200 mg nevirapin (vandfri).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En tablet indeholder 318 mg lactose (som monohydrat).

En tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, ovale, bikonvekse tabletter. Den ene side er præget med koden "54.193", med en markeringslinje mellem "54" og "193". Den modsatte side er markeret med firmalogo. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Viramune er indiceret til behandling af hiv-1 smittede patienter (voksne, unge og børn) i kombination med andre antivirale lægemidler (se pkt. 4.2).

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

4.2 Dosering og administration

Viramune bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Patienter på 16 år og derover.

Den anbefalede dosis Viramune er én tablet 200 mg daglig i de første 14 dage (denne optrappingsperiode bør benyttes, idet den har vist sig at mindske hyppigheden af udslæt) efterfulgt af én tablet 200 mg 2 gange daglig i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler.

Hvis patienten glemmer en dosis, kan den tages inden for 8 timer efter det sædvanlige tidspunkt. Er der gået mere end 8 timer, skal patienten undlade at tage den glemte dosis og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Overvejelser i forbindelse med fastsættelse af dosis

Dosis af Viramune bør ikke øges til patienter, som udvikler udslæt i optrappingsperioden på 14 dage med 200 mg/dag, før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). En døgndosis på 200 mg bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksposering og resistens. I stedet bør anden medicinsk behandling vælges.

Patienter, som afbryder behandlingen med nevirapin i mere end 7 dage, skal genoptage behandlingen med den anbefalede 2 ugers optrapningsperiode.

Der er bivirkninger, som kræver afbrydelse af Viramune-behandling, se pkt. 4.4.

Ældre

Nevirapin har ikke været afprøvet på patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion, som har behov for dialyse, bør efter hver dialysebehandling have en ekstra dosis på 200 mg nevirapin. Ingen dosisjustering til patienter med $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min, se pkt. 5.2.

Nedsat leverfunktion

Nevirapin bør ikke bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Ingen dosisjustering til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Viramune 200 mg tabletter, kan anvendes i den ovenfor beskrevne dosering til større børn, specielt unge, der er yngre end 16 år, og som vejer mere end 50 kg eller hvis legemsoverfladeareal er mere end $1,25 \text{ m}^2$ i henhold til Mosteller formelen. Viramune oral suspension, hvor doseringen kan tilpasses efter vægt eller legemsoverfladeareal, kan anvendes til børn under 16 år, der vejer mindre end 50 kg, eller hvis legemsoverfladeareal er mindre end $1,25 \text{ m}^2$ (se produktresuméet for Viramune oral suspension).

Børn under tre år

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

Administration

Tabletterne skal tages med væske og må ikke knuses eller tygges. Viramune kan tages både med og uden mad.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Viramune bør ikke anvendes som eneste aktive antiretrovirale behandling, da det er påvist, at monoterapi med antivirale stoffer resulterer i viral resistens.

De første 18 uger af behandlingen med nevirapin er en kritisk periode, som kræver tæt overvågning af patienterne for at afsløre en potentiel udvikling af alvorlige og livstruende hudreaktioner (inkl. tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) eller alvorlig hepatitis/leversvigt. Risikoen for leverpåvirkning og hudreaktioner er størst i de første 6 uger af behandlingen. Risikoen for leverpåvirkning fortsætter dog ud over denne periode og monitorering med hyppige intervaller bør fortsættes. Kvindelige patienter og patienter med høje CD4+-celletal (> 250 celler/ mm^3 for kvinder og > 400 celler/ mm^3 for mænd) ved initiering af nevirapin-behandling, og som har et detekterbar plasmaniveau af hiv-1-RNA – dvs. ≥ 50 kopier/ml – har en højere risiko for leverpåvirkninger. Da alvorlig og livstruende hepatotoksicitet i kontrollerede og ukontrollerede studier fortrinsvis er set hos patienter med en hiv-1-virusbelastning i plasma på 50 kopier/ml eller højere, skal nevirapin ikke initieres hos kvinder med CD4+-celletal større end 250 celler/ mm^3 eller hos mænd med CD4+-celletal større end 400 celler/ mm^3 , som har detekterbar hiv-1-RNA i plasma, medmindre fordelene opvejer risiciene.

I nogle tilfælde er leverbeskadigelse blevet forværret på trods af behandlingsstop. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på hepatitis, svært hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner, skal stoppe nevirapin-behandling og søge lægehjælp omgående. Behandling med nevirapin må ikke genstartes efter svær lever- hud- eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3).

Overholdelse af doseringen er obligat, specielt i den 14 dages optrappingsperiode (se pkt. 4.2).

Kutane reaktioner

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

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

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

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

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

Patienter bør underrettes om, at en alvorlig toksicitet ved nevirapin er udslæt. De skal anbefales at informere deres læge straks angående enhver form for udslæt og undgå forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. Hovedparten af udslæt i forbindelse med nevirapin opstår inden for de første 6 uger efter behandlingsstart. Derfor skal patienterne monitoreres omhyggeligt for opståen af udslæt i denne periode. Patienterne skal instrueres i at dosisøgning ikke må foretages, hvis nogen form for udslæt opstår i løbet af den to-ugers optrappingsperiode, før udslættet er forsvundet. 200 mg som

dagsdosis bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksposering og resistens og en alternativ medicinsk behandling bør vælges.

Patienter, der oplever alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ødemer i ansigt, muskel- og ledsmerter eller generelt ubehag, skal ophøre med lægemidlet og omgående søge lægehjælp. Disse patienter må ikke genstartes på nevirapin.

Hvis patienter udvikler et udslæt, der kan være forbundet med nevirapin, bør der udføres levertests. Nevirapin bør permanent seponeres hos patienter med moderate til svære stigninger (ASAT eller ALAT > 5 ULN).

Hvis overfølsomhedsreaktioner opstår, karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt, skal nevirapin stoppes permanent og ikke genintroduceres (se pkt. 4.3).

Hepatiske reaktioner

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

Rhabdomyolose er observeret hos patienter med hud- og/eller leverpåvirkning i forbindelse med nevirapin-behandling.

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

Behandlingsnaive kvindelige patienter og behandlingsnaive patienter med høje CD4+-celletal ved initiering af behandling med nevirapin har en højere risiko for leverpåvirkninger. Kvinder har 3 gange større risiko end mænd for symptomatiske, ofte udslætassocierede leverpåvirkninger (5,8 % *versus* 2,2 %), og behandlingsnaive patienter af begge køn med detekterbart hiv-1-RNA i plasma og med et højere CD4+-celletal ved behandlingsstart med nevirapin, har en større risiko for symptomatisk leverpåvirkning under nevirapinbehandling. Ved en retrospektiv gennemgang af data fra især patienter med et hiv-1 viralt plasmaniveau på 50 kopier/ml eller flere, havde kvinder med CD4+-celletal > 250 celler/mm³ 12 gange større risiko for symptomatisk leverpåvirkning sammenlignet med kvinder med CD4+-celletal < 250 celler/mm³ (11,0 % *versus* 0,9 %). Hos mænd sås der en øget risiko ved detekterbart hiv-1-RNA i plasma og CD4+-celletal > 400 celler/mm³ (6,3 % *versus* 1,2 % for mænd med CD4+-celletal < 400 celler/mm³). Denne øgede risiko for toksicitet baseret på CD4+-celletal niveauer, er ikke set hos patienter med en udetekterbar viral belastning i plasma – dvs. < 50 kopier/ml.

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

Levermonitorering

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

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

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

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

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

Læger og patienter skal være vagtsomme over for prodromale tegn eller fund, der antyder hepatitis, såsom anoreksi, kvalme, gulsot, bilirubinuri, akolisk fæces, hepatomegali eller leverømhed. Patienterne skal søge lægehjælp omgående, hvis ovenstående opstår.

Hvis ASAT eller ALAT stiger til > 5 ULN under behandling, bør nevirapin straks seponeres. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til baselineværdier, og hvis patienten ikke har nogle kliniske tegn eller symptomer på hepatitis, udslæt eller andre symptomer eller fund, der tyder på organpåvirkning, er det muligt at genintroducere nevirapin efter en individuel patientvurdering, med en startdosis på 200 mg/dag i 14 dage efterfulgt af 400 mg/dag. I disse tilfælde er oftere levermonitorering påkrævet. Hvis abnormaliteter i leverfunktionen genopstår, bør nevirapin seponeres permanent.

Hvis klinisk hepatitis opstår, karakteriseret ved anoreksi, kvalme, opkastning, icterus OG laboratoriefund (såsom moderat eller alvorlig abnormaliteter ved leverfunktionstests (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Viramune må ikke readministreres til patienter, hvor en seponering af nevirapin har været begrundet i klinisk hepatitis.

Leversygdom

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

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

Andre advarsler

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

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

Hormonel kontræceptiva, bortset fra depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) bør ikke bruges som eneste antikonception af kvinder, som tager Viramune, da nevirapin kan sænke plasmakonzentrationsen af disse lægemidler. Af denne grund og for at reducere risikoen for hiv-smitte så bør barrierekontræption (f.eks. kondom) anbefales. Ved postmenopausal hormonbehandling bør den terapeutiske virkning monitoreres når der samtidig behandles med nevirapin.

Vægt og metaboliske parametre:

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

I kliniske studier er Viramune blevet forbundet med en stigning i HDL-kolesterol og en overordnet forbedring af forholdet mellem total-kolesterol og HDL-kolesterol. Den kliniske betydning heraf er dog ukendt, da der ikke er udført specifikke studier. Det er ikke vist, at Viramune forårsager forstyrrelser i blodglucose.

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

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

Rifampicin og nevirapin bør ikke anvendes samtidigt i henhold til tilgængelige farmakokinetiske data. Desuden anbefales det ikke at tage Viramune i kombination med følgende stoffer: efavirenz, ketoconazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med cobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir) og fosamprenavir (hvis det ikke administreres samtidig med lav-dosis ritonavir) (se pkt. 4.5).

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

Lactose: Ved den maksimale, anbefalede daglige dosis af Viramune tabletter indtages 636 mg lactose. Viramune tabletter bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nevirapin inducerer CYP3A og potentielt CYP2B6 med maksimal induktion indenfor 2-4 uger efter flerdosis behandling er startet.

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

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

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

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion	Rekommendationer ved co-administration med Viramune
ANTI-INFEKTIVA		
ANTIVIRALE LÆGEMIDLER		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 gange daglig	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP-enzymet.	Viramune og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering.
Abacavir	Abacavir hæmmer ikke CYP-isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering.
Lamivudin 150 mg 2 gange daglig	Ingen forandringer af lamivudin tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudin clearance.	Lamivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Stavudin 30/40 mg 2 gange daglig	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Sammenlignet med historiske kontroller, var plasmakoncentrationen tilsyneladende uændret.	Stavudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg 4 gange daglig	Tenofovir plasmakoncentrationer forbliver uændret ved co-administration med nevirapin. Nevirapins plasmakoncentrationer blev ikke ændret ved samtidig co-administration af tenofovir.	Tenofovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Zidovudin 100-200 mg 3 gange daglig	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{min} ND Zidovudin C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin har ikke nogen virkning på nevirapins farmakokinetik.	Zidovudin og Viramune kan co- administreres uden dosisjustering. Granulocytopeni er en almindelig bivirkning ved zidovudin. Patienter i samtidig behandling med nevirapin og zidovudin og især pædiatriske patienter, patienter, som får højere doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv- sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. Hæmatologiske parametre skal monitoreres nøje hos disse patienter.
NNRTI'ere		
Efavirenz 600 mg 4 gange daglig	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Co-administration af efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4) på grund af additiv toksicitet og ingen fordel med hensyn til virkning i forhold til det enkelte NNRTI alene (for resultaterne fra 2NN-studiet, se pkt. 5.1).
Etravirin	Samtidig brug af etravirin og nevirapin kan medføre et signifikant fald i plasmakoncentrationen og tab af tereapeutisk effekt af etravirin.	Det anbefales ikke at co- administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt.	Det anbefales ikke at co- administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.4).
PI'ere		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 4 gange daglig 400/100 mg 4 gange daglig	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uden nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Det anbefales ikke at co- administrere atazanavir/ritonavir og Viramune (se pkt. 4.4).

Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange daglig	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 gange daglig	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Det anbefales ikke at co-administrere fosamprenavir og Viramune, hvis fosamprenavir ikke co-administreres sammen med ritonavir (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gange daglig	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg 2 gange daglig	<u>Voksne patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	En dosisøgning af lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) 2 gange daglig eller 500/125 mg (5 tabletter á 100/25 mg) 2 gange daglig i kombination med Viramune indtaget sammen med mad anbefales. Dosisjustering for Viramune er ikke påkrævet når der co-administreres med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral opløsning) 300/75 mg/m ² 2 gange daglig	<u>Pædiatriske patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos børn bør det overvejes at øge dosis af lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m ² 2 gange daglig sammen med mad når det co-administreres med Viramune, specielt hos patienter, hvor der er mistanke om en reduceret følsomhed for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2 gange daglig	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Co-administration af ritonavir giver ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationen af nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Saquinavir/ritonavir	De begrænsede data, der er tilgængelige for saquinavir soft gel kapslen boosted med ritonavir, indikerer, at der ikke skulle være klinisk signifikante interaktioner mellem saquinavir boosted med ritonavir og nevirapin.	Saquinavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Der er ikke udført specifikke lægemiddel interaktionsstudier. De begrænsede data fra et fase IIa studie hos hiv patienter har vist en 20 % reduktion af TPV C _{min} , der ikke var klinisk signifikant.	Tipranavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
FUSIONSHÆMMERE		
Enfuvirtid	På grund af metaboliseringen forventes der ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Maraviroc 300 mg 4 gange daglig	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) Sammenlignet med historiske kontroller Nevirapin koncentrationer er ikke blevet målt. Der forventes ikke nogen indvirkning.	Maraviroc og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
INTEGRASEHÆMMERE		
Elvitegravir/ cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat, en CYP-3A-hæmmer, hæmmer signifikant leverenzymet samt andre metaboliseringsveje. Derfor vil co-administration sandsynligvis resultere i ændrede plasmakoncentrationer af Viramune og cobicistat.	Co-administration af Viramune og elvitegravir i kombination med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 gange daglig	Ingen kliniske data er tilgængelige. Der forventes ingen interaktion på grund af mekanisme ved raltegravir metabolisme.	Raltegravir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 gange daglig	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 Sammenlignet med historiske kontroller.	Plasmakoncentrationen af clarithromycin var signifikant reduceret, og plasmakoncentrationen af 14-OH metabolit var øget. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin bør overvejes, da clarithromycins aktive metabolit har en reduceret virkning over for <i>Mycobacterium avium-intracellulær kompleks</i> . Det anbefales, at foretage en nøje hepatisk monitorering.
Rifabutin 150 eller 300 mg 4 gange daglig	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetyl rifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetyl rifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetyl rifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Der sås en klinisk ikke relevant stigning i clearance af nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske farmakokinetiske data.	Ingen signifikant virkning på rifabutins og Viramunes gennemsnitlige farmakokinetiske (PK) parametre er observeret. Rifabutin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering. Dog kan nogle patienter på grund af stor interindividuel variation opleve store stigninger i rifabutineksponeringen og kan derfor have øget risiko for rifabutintoksicitet. Der tilrådes således forsigtighed ved samtidig anvendelse.
Rifampicin 600 mg 4 gange daglig	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 Sammelnegnet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og Viramune (se pkt. 4.4). Ved behandling af patienter, der er smittet med tuberkulose, som samtidig får Viramune, bør anvendelsen af rifabutin overvejes.
SVAMPEMIDLER		
Fluconazol 200 mg 4 gange daglig	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin eksponering: ↑100 % sammenlignet med historiske data,	På grund af risikoen for forøget eksponering af Viramune, bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienterne bør monitoreres nøje.

	hvor nevirapin blev administreret alene.	
Itraconazol 200 mg 4 gange dagli	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Der var ingen signifikant forskel i nevirapins farmakokinetiske parametre.	Dosisøgning af itraconazol bør overvejes, når disse to stoffer anvendes sammen.
Ketoconazol 400 mg 4 gange daglig	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} ND Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: Plasmakoncentrationer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrere ketoconazol og Viramune (se pkt. 4.4).
ANTIVIRALE MIDLER TIL KRONISK HEPATITIS B OG C		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra adefovir på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke en reduceret effekt. Adefovir påvirkede ingen af de almindelige CYP-isoformer, som er involveret i human lægemiddelmetabolisering, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Adefovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Entecavir	Entecavir er ikke substrat, induktor eller hæmmer af CYP-enzymen. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Entecavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Interferoner (pegylet interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kendt effekt på CYP3A4 eller 2B6. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Interferoner og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra ribavirin på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier og der forventes ikke reduceret effekt. Ribavirin hæmmer ikke CYP-enzymen, og fra toksicitetsstudier er der ingen tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymen. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Ribavirin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Telbivudin	Telbivudin er ikke substrat, inducer eller hæmmer af CYP-enzymssystemet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Telbivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidin PK parametre er observeret. Nevirapin C _{min} ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interaktionen mellem nevirapin og warfarin er kompleks med potentiale for både stigning og fald i koagulationstiden.	Tæt monitorering af antikoagulationsniveauer er nødvendig.
KONTRACEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetat (DMPA) 150 mg hver 3. måned	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	Viramune co-administration ændrede ikke DMPA's suppression af ovulation. DMPA og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Oral hormonel anticonception bør ikke anvendes, som den eneste svangerskabsforebyggende metode hos kvinder, der behandles med Viramune (se pkt. 4.4). I forhold til sikkerhed og virkning for nevirapinbehandlede patienter, er der ikke fastlagt doser for hormonel antikonception (oral eller anden administration) ud over DMPA.
Norethindrone (NET) 1.0 mg 4 gange daglig	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Methadon individuel dosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Narkotikaabstinenssymptomer er rapporteret af patienter behandlet med Viramune og methadon samtidigt. Methadonbehandlede patienter, som skal begynde Viramune behandling, bør monitoreres for abstinenssymptomer og efterfølgende have methadondosis justeret afhængigt af disse.

NATURLÆGEMIDLER		
Perikon	Serumniveauet af nevirapin kan være reduceret ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Det skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Naturlægemidler indeholdende perikon og Viramune må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender perikon skal serumniveauet for nevirapin kontrolleres samt, hvis muligt, også virusniveauer. Behandling med perikon bør samtidig stoppes. Nevirapinniveauet kan stige ved ophør med perikon. Viramune dosering skal muligvis justeres. Den inducerede virkning kan fortsætte i mindst 2 uger efter ophør af behandling med perikon.

Anden information:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder bør ikke udelukkende anvende oral antikonception som antikonception, idet nevirapin kan nedsætte plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

I reproduktionstoksikologiske studier fandt man evidens for nedsat fertilitet hos rotter.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

Patienter skal informeres om, at træthed kan optræde som en bivirkning ved Viramune-behandlingen.

Forsigtighed tilrådes derfor ved færdsel i trafikken eller ved betjening af maskiner. Hvis patienter oplever træthed, skal de afstå fra at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til Viramune behandling, på tværs af alle kliniske studier, var udslæt, allergiske reaktioner, hepatitis, leverfunktionstests uden for normalområdet, kvalme, opkastninger, diarré, abdominalsmerter, træthed, feber, hovedpine og myalgi.

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

Sammendrag af bivirkninger

Følgende bivirkninger, som kan være forårsaget af indgivelsen af Viramune, er blevet rapporteret. De estimerede frekvenser er baseret på poolede data fra de kliniske studier og omfatter hændelser, der er vurderet til at være relateret til Viramune behandling.

Hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Blod og lymfesystem

Almindelig: Granulocytopeni

Ikke almindelig: Anæmi

Immunsystemet

Almindelig: Overfølsomhed (inkl. anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria)

Ikke almindelig: anafylaktisk reaktion

Sjælden: Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré

Lever og galdeveje

Almindelig: Hepatitis (inklusive svær og livstruende hepatotoksicitet) (1,9 %)

Ikke almindelig: Gulsot

Sjælden: Fulminant hepatitis (som kan være letal)

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Udslæt (12,5 %)

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Artralgi, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Pyreksi, træthed

Undersøgelser

Almindelig:	Unormale leverfunktionstests (forhøjet alanin aminotransferase; forhøjede transaminaser; forhøjet aspartat aminotransferase; forhøjet gamma-glutamyltransferase; forhøjet hepatisk enzym; hypertransaminasaemi)
Ikke almindelig:	Nedsat phosphat i blodet; forhøjet blodtryk

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I studie 1100.1090 blev bivirkningen granulocytopeni (n = 28) rapporteret hyppigere i placebogruppen (3,3 %) end i nevirapingruppen (2,5 %).

Anafylaktisk reaktion er blevet identificeret gennem postmarketing overvågning, men er ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Hyppigheden er estimeret statistisk ud fra det antal patienter, som fik nevirapin behandling i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n = 2.718).

Nedsat phosphat i blodet og forhøjet blodtryk blev observeret i de kliniske studier med co-administration af tenofovir/emtricitabin.

Metaboliske parametre

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

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

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4). Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

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

Hud og subkutant væv

Den almindeligste kliniske toksicitet ved nevirapin er udslæt, idet Viramune var årsag til udslæt hos 12,5 % af patienterne i kombinationsregimer i kontrollerede studier.

Udslæt er ofte lette til moderate, makulopapuløse, erytematøse hududslæt med eller uden kløe, lokaliseret til truncus, ansigt og ekstremiteterne. Overfølsomhed (anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er blevet rapporteret. Udslæt opstår selvstændigt som lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner, karakteriseret ved symptomer, såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og lymfeknudesvulster sammen organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunktion.

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

Hepatobiliært

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

Pædiatrisk population

På baggrund af erfaring fra kliniske studier med 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller ddl, er de bivirkninger, som hyppigst er relateret til nevirapin tilsvarende dem, som er observeret hos voksne. Granulocytopeni sås oftere hos børn. I et åbent, klinisk studie (ACTG 180) blev granulocytopeni vurderet som lægemiddelrelateret hos 5/37 (13,5 %) af patienterne. I ACTG 245, et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, var forekomsten af alvorlig, lægemiddelrelateret granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerede tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toksisk epidermal nekrolyse overgangssyndrom er blevet rapporteret hos denne befolkningsgruppe.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering af nevirapin. Tilfælde af Viramune-overdosering efter indtagelse af doser mellem 800-6.000 mg/dag i op til 15 dage har været rapporteret. Patienter har oplevet ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, søvnmangel, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, svimmelhed, opkastninger, stigning i transaminaser og vægttab. Alle disse hændelser fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC₅₀-værdi (koncentration for 50 % hæmmet) på 63 nM mod et panel af gruppe M hiv-1 isolater fra typerne A, B, C, D, F, G og H, og de cirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF replikeret i humane embryonale nyre 293-celler. I et panel med 2.923 altovervejende undergruppe B hiv-1 kliniske isolater var den gennemsnitlige EC₅₀-værdi 90 nM. Tilsvarende EC₅₀-værdier er opnået, når den antivirale aktivitet af nevirapin bliver målt i perifere mononukleære blodceller, monocytderiverede makrofager eller lymfoblastoide cellerækker. Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod isolater fra gruppe O hiv-1 eller hiv-2.

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

Resistens

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

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

Krydsresistens

In vitro er der set hurtig udvikling af hiv-stammer, som er krydsresistente over for NNRT-hæmmere. I tilfælde af virologisk svigt ved nevirapinbehandling kan der efterfølgende forventes krydsresistens til efavirenz. Afhængig af resultater fra resistenstestning kan et regime med etravirin formentlig anvendes. Krydsresistens mellem nevirapin og enten hiv-proteasehæmmere, hiv-integrasehæmmere eller hiv-entryhæmmere er usandsynlig, fordi de involverede enzymmål er forskellige. På samme måde er potentialet for krydsresistens mellem nevirapin og NRT-hæmmere lille, idet molekylerne har forskellige bindingssteder for revers transskriptase.

Kliniske resultater

Viramune er blevet evalueret i både behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter.

Studier med behandlingsnaive patienter

2NN-studiet

Det dobbelte non-nukleosid studie 2NN var et randomiseret, åbent, multicenter prospektivt studie, der sammenlignede NNRT-hæmmerne nevirapin og efavirenz hver for sig og i kombination.

1.216 antiretroviralterapi-naive patienter med plasma hiv-1-RNA ved baseline > 5.000 kopier/ml blev i 48 uger allokeret til Viramune 400 mg én gang daglig, Viramune 200 mg to gange daglig, efavirenz 600 mg én gang daglig eller Viramune (400 mg) og efavirenz (800 mg) én gang daglig, plus stavudin og lamivudin.

Det primære endepunkt, behandlingssvigt, var defineret som mindre end 1 log₁₀ fald i plasma hiv-1-RNA i de første 12 uger eller mere end 50 kopier/ml i to på hinanden følgende målinger efter uge 24, eller sygdomsprogression.

Medianalderen var 34 år og omkring 64 % af patienterne var mænd, median CD4+-celletallet var 170 og 190 celler pr mm³ i henholdsvis Viramune to gange daglig"-gruppen og i efavirenzgruppen. Der var ingen signifikante forskelle i demografiske og baseline karakteristika mellem behandlingsgrupperne.

Den forudbestemte sammenligning af den primære virkning var mellem "Viramune to gange daglig"-gruppen og efavirenzgruppen.

Der sås ikke signifikant forskel på virkningen i "nevirapin 2 gange daglig"regimegruppen og efavirenz-regimegruppen (p = 0,091) bedømt ud fra behandlingssvigt, eller tilfælde af behandlingssvigt, herunder virologisk svigt.

Samtidig brug af nevirapin (400 mg) og efavirenz (800 mg) var forbundet med den højeste forekomst af kliniske bivirkninger og med den højeste forekomst af behandlingssvigt (53,1 %). Da regimet med nevirapin og efavirenz ikke viste yderligere effekt og forårsagede flere bivirkninger end hvert lægemiddel for sig, kan dette regime ikke anbefales.

20 % af patienterne i behandling med nevirapin 2 gange daglig og 18 % af patienterne i behandling med efavirenz havde mindst én grad 3 eller 4 klinisk bivirkning. Hos 10 (2,6 %) og 2 (0,5 %) patienter i henholdsvis "nevirapin 2 gange daglig"- og efavirenzgrupperne blev klinisk hepatitis rapporteret som en klinisk bivirkning. Andelen af patienter med mindst én grad 3 eller 4 leverrelateret laborietoksicitet var 8,3 % for "nevirapin 2 gange daglig" og 4,5 % for efavirenz. I gruppen med grad 3 eller 4 leverrelateret laborietoksicitet var andelen, som samtidig havde hepatitis B henholdsvis hepatitis C-virus, 6,7 % og 20,0 % i "nevirapin 2 gange daglig"gruppen, og 5,6 % og 11,1 % i efavirenzgruppen.

2NN Tre-års follow-up studie

Dette studie er et retrospektivt, multicenter studie, som sammenligner virkningen af 3-års antiviral behandling med Viramune og efavirenz i kombination med stavudin og lamivudin hos 2NN patienter i perioden fra uge 49 til uge 144. De patienter i 2NN studiet, som ved studiets afslutning i uge 48 stadig blev behandlet i klinikken og var i aktiv behandling, blev tilbudt at deltage i dette studie. Både det primære endepunkt (procent af patienter med behandlingssvigt) og det sekundære endepunkt såvel som grundbehandlingen var de samme, som i det oprindelige 2NN-studie. Et varigt respons på Viramune i mindst 3 år blev dokumenteret i dette studie. Der blev demonstreret ækvivalens inden for 10 % mht. behandlingssvigt mellem "Viramune 2 gange daglig" og efavirenz. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem efavirenz og "Viramune 2 gange daglig" for hverken det primære (p = 0,92) eller det sekundære endepunkt.

Studier med behandlingserfarne patienter

NEFA-studiet

NEFA-studiet er et kontrolleret, prospektiv, randomiseret studie, der evaluerede behandlingsmuligheder for patienter, som skiftede fra proteasehæmmer(PI)-baseret behandlingsregime med et ikke-detekterbar load til enten Viramune, efavirenz eller abacavir.

I studiet blev 460 voksne, som var i behandling med 2 nukleosid-revers-transkriptasehæmmere og mindst en PI, og hvis plasma-hiv-1-RNA-niveau havde været lavere end 200 c/ml i mindst 6 måneder, skiftet til behandling fra proteasehæmmeren enten til Viramune (155 patienter), til efavirenz (156 patienter) eller til abacavir (149 patienter).

Det primære endepunkt var død, progression af det erhvervede immundefektsyndrom eller en stigning i hiv-1-RNA niveau til 200 kopier eller mere pr. ml. endepunkt

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var sandsynligheden for efter 12 måneder at opnå endepunktet 10 % i Viramune-gruppen, 6 % i efavirenzgruppen og 13 % i abacavirgruppen ($P = 0,10$ i henhold til intention-to-treat-analyse).

I abacavirgruppen var forekomsten af hændelser signifikant lavere (61 patienter, eller 41 %) end i nevirapingruppen (83 patienter, eller 54 %) og i efavirenzgruppen (89 patienter, eller 57 %). Signifikant færre patienter i abacavirgruppen stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser (9 patienter, eller 6 %) end i nevirapingruppen (26 patienter, eller 17 %) og i efavirenzgruppen (27 patienter, eller 17 %).

Perinatal transmission

Utallige studier er udført for at undersøge brugen af Viramune i forhold til perinatal transmission, især HIVNET 012. I dette studie sås i Viramune-gruppen en signifikant reduktion i transmission efter en enkelt dosis nevirapin (13,1 % ($n = 310$), *versus* 25,1 % ($n = 308$) i den ultra-korte zidovudin-gruppe ($p = 0,00063$)). Monoterapi med Viramune er blevet forbundet med udvikling af NNRTI-resistens. Hvis et hiv-behandlingsregime med nevirapin påbegyndes inden for 6 måneder hos de mødre eller spædbørn, der har fået en enkeltdosis-nevirapin, kan det medføre nedsat effekt. Kombination af andre antiretrovirale lægemidler med enkelt dosis nevirapin sænker forekomsten af nevirapinresistens. Hvor andre antiretrovirale lægemidler er tilgængelige, bør enkeltdosis-Viramune-regime kombineres med supplerende effektive antiretrovirale lægemidler (som anbefalet i internationalt anerkendte retningslinjer).

Den kliniske relevans af disse data i den europæiske population er ikke klarlagt. Endvidere kan risikoen for hepatotoksicitet hos mor og barn ikke udelukkes i de tilfælde, hvor Viramune gives som enkeltdosis for at forebygge vertikal transmission af hiv-1-infektion.

Pædiatrisk population

Resultatet af et 48-ugers sydafrikansk studie B11100.1368 bekræftede, at i patientgrupperne doseret med 4 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var dosis veltolereret og effektiv i behandlingen af antiretroviralnaive pædiatriske patienter. I uge 48 blev der observeret en markant forbedring i CD4+-celle-procenten hos begge doseringsgrupper. Desuden var begge doseringsregimer effektive til at nedsætte viral belastningen. I dette 48-ugers studie var der ingen uventede bivirkninger i nogen af doseringsgrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Viramune tabletter og oral suspension har sammenlignelig biotilgængelighed, og skift mellem de to formuleringer kan foregå i doser op til 200 mg.

Absorption

Nevirapin absorberes hurtigt (> 90 %) efter oral administration hos raske forsøgspersoner og hos voksne hiv-1 smittede. Absolut biotilgængelighed hos 12 raske voksne efter en enkelt dosis var 93 ± 9 % (gennemsnitlig SD) efter en 50 mg tablet og 91 ± 8 % efter peroral opløsning.

Peakplasmakonzentration for nevirapin på $2 \pm 0,4$ µg/ml (7,5 µM) opnås efter 4 timer efter en enkelt dosis på 200 mg. Efter flere doser stiger peakplasmakonzentrationen for nevirapin lineært i dosisområdet 200-400 mg daglig. Data der er rapporteret i litteraturen fra 20 hiv-inficerede patienter antyder et C_{max} ved steady state på 5,74 µg/ml (5,00-7,44) og C_{min} på 3,73 µg/ml (3,20-5,08) med AUC på 109,0 h*µg/ml (96,0-143,5) hos patienter, der indtager 200 mg af nevirapine 2 gange daglig. Andre publicerede data supporterer disse konklusioner. Langvarig virkning synes at være mere sandsynlig hos patienter, hvis nevirapine through niveauer overstiger 3,5 µg/ml.

Fordeling

Nevirapin er lipofilt og er essentielt ikke-ioniseret ved fysiologisk pH. Efter intravenøs administration hos raske voksne er fordelingsvolumen (V_{dss}) af nevirapin $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hvilket indikerer, at nevirapin fordeler sig bredt hos mennesket. Nevirapin passerer hurtigt placenta og spores i modermælk. Nevirapin er ca. 60 % bundet til plasmaproteiner i plasmakonzentrationsområdet

1-10 µg/ml. Nevirapinkoncentrationen i human cerebrospinalvæske (n = 6) er 45 % ($\pm$ 5 %) af koncentrationen i plasma; denne ratio er tilnærmelsesvis lig med fraktionen, som ikke er bundet til plasmaprotein.

Biotransformation og elimination

I humane *in-vivo* studier og *in-vitro* studier med humane levermikrosomer har vist, at nevirapin i høj grad biotransformeres via cytokrom P450 (oxidativ) metabolisme til adskillige hydroxylerede metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer, at oxidativ metabolisme af nevirapin er medieret primært af cytokrom P450 isozymer fra CYP3A-familien, selvom andre isozymer kan have en sekundær rolle. I et masse-balance/ekskretionsstudie med 8 raske, frivillige, mandlige forsøgspersoner, som blev behandlet indtil steady state med nevirapin 200 mg 2 gange daglig efterfulgt af en enkelt dosis på 50 mg af ¹⁴C-nevirapin blev tilnærmelsesvis 91,4 $\pm$ 10,5 % af den radioaktivt mærkede dosis genfundet: I urinen (81,3 $\pm$ 11,1 %) hvilket repræsenterer den primære ekskretionsvej sammenlignet med fæces (10,1 $\pm$ 1,5 %). Mere end 80 % af radioaktiviteten i urinen består af glucuronid konjugater af hydroxylerede metabolitter. Cytokrom P450- metabolismen, glucuronide konjugater og den urinære ekskretion af glucuronide metabolitter repræsenterer således den primære rute for nevirapins biotransformation og elimination hos mennesket. Kun en lille fraktion (<5 %) af radioaktiviteten i urinen (repræsenterende < 3 % af den totale dosis) består af det oprindelige stof; derfor spiller den renale ekskretion en mindre rolle i elimineringen af det oprindelige stof.

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

Nedsat nyrefunktion

Enkeltdosis-farmakokinetikken af nevirapin er blevet sammenlignet mellem 23 patienter med enten let ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderat ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) eller dialysekrævende end-stage nyresygdom (ESRD) og 8 patienter med normal nyrefunktion ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Nedsat nyrefunktion (let, moderat og svær) resulterede ikke i en signifikant ændring i nevirapins farmakokinetik. Hos patienter med dialysekrævende ESRD fandt man en 43,5 % reduktion af nevirapins AUC over en afprøvningsperiode på 1 uge. Der var også akkumulering af nevirapin-hydroxy-metabolitter i plasma. Resultatet tyder på, at ved at supplere nevirapinbehandlingen med en ekstra dosis på 200 mg Viramune efter hver dialysebehandling kan effekten af dialyse på nevirapin clearance afhjælpes. Ellers kræver patienter med $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min ikke justering i nevirapindoseringen.

Nedsat leverfunktion

Et *steady state* studie blev udført, hvilket sammenlignede 46 patienter med let (n = 17; Ishak Score 1-2), moderat (n = 20; Ishak Score 3-4), eller alvorlig (n = 9; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A i 8 patienter, score for 1 Child-Pugh er ikke tilgængelig) leverfibrose, som målestok for hepatisk dysfunktion.

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

Dog havde ca. 15 % af patienterne med hepatisk fibrose en nevirapin trough koncentration på over 9,000 ng/ml (dobbeltså meget som den almindelige trough gennemsnitsværdi). Patienter med hepatisk dysfunktion bør monitoreres nøje med henblik på lægemiddel induceret toksicitet.

I et 200 mg nevirapin enkelt dosis farmakokinetisk studie af hiv-negative patienter med mild til moderat hepatisk dysfunktion (Child-pugh A, n = 6; Child-pugh B, n = 4), blev der observeret en signifikant forøgelse af nevirapin-AUC hos en Child-pugh B patient med ascites. Dette antyder, at patienter med forværring af den hepatiske funktion og ascites risikerer akkumulering af nevirapine i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapin fremkalder sin egen metabolisme ved multipel dosering, viser dette enkelt dosis studie ikke nødvendigvis den påvirkning af leveren, som ses ved multipel dosering (se pkt. 4,4).

Køn og ældre

Det multinationale 2NN studie, indeholdt et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf de 391 var kvinder. De kvindelige patienter viste en 13,8 % lavere clearance af nevirapin end de mandlige patienter. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant. Eftersom hverken legemsvægt eller body mass index (BMI) havde indflydelse på clearance af nevirapine, kan forskellen mellem kønnene ikke forklares med kropsstørrelse. Nevirapinfarmakokinetikken hos hiv-1 smittede voksne synes ikke at ændre sig med alderen (indenfor 19-68 år) eller race (farvede, latinamerikanere eller hvide). Nevirapin er ikke specifikt blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

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

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

Den samlede analyse af Paediatric aids Clinical Trials Group (PACTG)'s protokoller 245, 356, 366, 377 og 403 tillod evaluering af pædiatriske patienter yngre end 3 måneder (n = 17) i disse PACTG studier. Plasmakoncentrationen af nevirapin var inden for det område, som er set hos voksne og den resterende pædiatriske population, men var mere variable i mellem patienterne, især dem på to måneder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Lactose (som monohydrat)
Povidon K25
Natriumstivelsesglycolat
Kolloid silica
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Startpakning

Blister i polyvinylchlorid (PVC)/aluminiumsfolie (blisterark med 7 tabletter).
Æsker indeholdende 2 blisterark (14 tabletter).

Vedligeholdelsespakning

Blister i polyvinylchlorid (PVC)/aluminiumsfolie (blisterark med 10 tabletter).
Æsker indeholdende 6 eller 12 blisterark (60 eller 120 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 1998
Dato for seneste fornyelse: 20. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viramune 50 mg/5 ml, oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml oral suspension indeholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat).

En flaske indeholder 2,4 g nevirapin (som hemihydrat) i 240 ml Viramune oral suspension.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En ml oral suspension indeholder 150 mg saccharose, 162 mg sorbitol, 1,8 mg methylparahydroxybenzoat og 0,24 mg propylparahydroxybenzoat.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid til næsten hvid homogen suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Viramune er indiceret til behandling af hiv-1 smittede patienter (voksne, unge og børn) i kombination med andre antivirale lægemidler (se pkt. 4.2).

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

4.2 Dosering og administration

Viramune bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Patienter på 16 år og derover

Den anbefalede dosis Viramune er 20 ml (200 mg) oral suspension 1 gang daglig i de første 14 dage (denne optrappingsperiode bør benyttes, idet den har vist sig at mindske hyppigheden af udslæt) efterfulgt af 20 ml (200 mg) oral suspension 2 gange dagligt i kombination med mindst to antiretrovirale lægemidler.

Viramune forhandles også som 200 mg tabletter til patienter på 16 år og derover eller til ældre børn, specielt unge, der vejer 50 kg eller mere, eller hvis legemsoverfladearealet er over 1,25 m².

Hvis patienten glemmer en dosis indenfor 8 timer efter det sædvanlige tidspunkt, skal patienten tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Er der gået mere end 8 timer, skal patienten undlade at tage den glemte dosis og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Overvejelser i forbindelse med fastsættelse af dosis

Dosis af Viramune bør ikke øges til patienter, som udvikler udslæt i optrappingsperioden på 14 dage med 200 mg/dag, før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). En døgndosis på 200 mg bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksponering og resistens. I stedet bør anden medicinsk behandling vælges.

Patienter, som afbryder behandlingen med nevirapin i mere end 7 dage, skal genoptage behandlingen med den anbefalede 2 ugers optrappingsperiode.

Vedrørende bivirkninger, som kræver afbrydelse af Viramune-behandling, henvises til pkt. 4.4.

Ældre

Nevirapin har ikke været afprøvet på patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion, som har behov for dialyse, bør efter hver dialysebehandling have en ekstra dosis på 200 mg nevirapin. Ingen dosisjustering til patienter med CLcr $\geq$ 20 ml/min, se pkt. 5.2.

Nedsat leverfunktion

Nevirapin bør ikke bruges til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C, se pkt. 4.3). Ingen dosisjustering til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Døgndosis bør ikke overskride 400 mg for nogen patient. Til pædiatriske patienter kan Viramune doseres enten efter legemsoverfladeareal eller efter legemsvægt som følger:

Ved legemsoverfladearealet beregnet efter Mostellerformlen er den anbefalede orale dosis til pædiatriske patienter i alle aldre 150 mg/m² en gang dagligt i to uger efterfulgt af 150 mg/m² to gange dagligt.

Beregning af mængden af Viramune oral suspension (50 mg/5 ml) til en pædiatrisk dosering baseret på dosen 150 mg/m² legemsoverfladeareal:

Legemsoverfladeareal (BSA) område (m²)	Mængde (ml)
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

$$\text{Mosteller-formel: Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Højde (cm)} \times \text{Vægt (kg)}}{3.600}}$$

Den anbefalede orale dosis til pædiatriske patienter på op til 8 år efter kropsvægt er 4 mg/kg en gang dagligt i 2 uger, hvorefter dosis øges til 7 mg/kg to gange dagligt. For patienter på 8 år og derover er den anbefalede dosis 4 mg/kg en gang dagligt i 2 uger, hvorefter dosis på 4 mg/kg gives to gange dagligt.

Beregning af mængden af Viramune oral suspension (50 mg/5 ml) til pædiatrisk dosering efter den to-ugers optrappingsperiode:

Vægtinterval (kg) for patienter < 8 år med dosis beregnet efter legemsvægt. Dosis 7 mg/kg	Vægtinterval (kg) for patienter ≥ 8 år med dosis beregnet efter legemsvægt. Dosis 4 mg/kg	Mængde (ml)
1,79-3,56	3,13-9,38	2,5
5,36-8,93	9,38-15,63	5
8,93-12,5	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

Alle patienter yngre end 16 år, som tager Viramune oral suspension, bør kontrolvejes eller have kontrolleret deres legemsoverfladeareal regelmæssigt for at vurdere om dosisjustering er nødvendig.

Administration

Det er vigtigt, at hele den opmålte mængde Viramune oral suspension indtages. Til brug herfor anvendes en dispenseringsprøjte. Hvis en alternativ afmålingsanordning (f.eks. et målebæger eller en måleske til større doser) bruges, skal den skylles grundigt med vand og skyllevæsken skal også administreres til patienten. Viramune kan tages både med og uden mad.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Viramune bør ikke anvendes som eneste aktive antiretrovirale behandling, da det er påvist, at monoterapi med antivirale stoffer resulterer i viral resistens.

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

end 400 celler/mm³, som har detekterbar hiv-1-RNA i plasma, medmindre fordelene opvejer risiciene.

I nogle tilfælde er leverbeskadigelse blevet forværret på trods af behandlingsstop. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på hepatitis, svært hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner, skal stoppe nevirapin-behandling og søge lægehjælp omgående. Behandling med nevirapin må ikke genstartes efter svær lever- hud- eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3).

Overholdelse af doseringen er obligat, specielt i den 14 dages optrapningsperiode (se pkt. 4.2).

Kutane reaktioner

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

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

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

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

Nogle risikofaktorer for at udvikle alvorlige kutane reaktioner er blevet identificeret og inkluderer undladelse i at følge den første dosismængde på 200 mg om dagen (4 mg/kg eller 150 mg/m² til pædiatriske patienter) i løbet af optrapningsperioden og en lang forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. Kvinder synes at have en større risiko end mænd for udvikling af udslæt, hvad enten de får behandling indeholdende nevirapin eller ej.

Patienter bør underrettes om, at en alvorlig toksicitet ved nevirapin er udslæt. De skal anbefales at informere deres læge straks angående enhver form for udslæt og undgå forsinkelse mellem de første symptomer og lægekonsultation. Hovedparten af udslæt i forbindelse med nevirapin opstår inden for de første 6 uger efter behandlingsstart. Derfor skal patienterne monitoreres omhyggeligt for opståen af udslæt i denne periode. Patienterne skal instrueres i at dosis ikke må øges, hvis der opstår nogen form for udslæt i løbet af to-ugers optrapningsperioden, før udslættet er forsvundet. 200 mg som dagsdosis bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksposering og resistens og en alternativ medicinsk behandling bør vælges.

Omhyggelig monitorering af pædiatriske patienter er specielt berettiget, særligt i de første 18 uger af behandlingen, da disse patienter formodentlig i mindre grad end voksne bemærker eller rapporterer hudreaktioner.

Patienter, der oplever alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ødemer i ansigt, muskel- og ledsmerter eller generelt ubehag, skal ophøre med lægemidlet og omgående søge lægehjælp. Disse patienter må ikke genstartes på nevirapin.

Hvis patienter udvikler et udslæt, der kan være forbundet med nevirapin, bør der udføres levertests. Nevirapin bør permanent seponeres hos patienter med moderate til svære stigninger (ASAT eller ALAT > 5 ULN).

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt, skal nevirapin stoppes permanent og ikke genintroduceres (se pkt. 4.3).

Hepatiske reaktioner

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

Rhabdomyolose er observeret hos patienter med hud- og/eller leverpåvirkning i forbindelse med nevirapin-behandling.

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

Behandlingsnaive kvindelige patienter og behandlingsnaive patienter med høje CD4+-celletal ved initiering af behandling med nevirapin har en højere risiko for leverpåvirkninger. Kvinder har 3 gange større risiko end mænd for symptomatiske, ofte udslætassocierede leverpåvirkninger (5,8 % *versus* 2,2 %), og behandlingsnaive patienter af begge køn med detekterbart hiv-1-RNA i plasma og med et højt CD4+-celletal ved behandlingsstart med nevirapin, har en større risiko for symptomatisk leverpåvirkning under nevirapin-behandling. Ved en retrospektiv gennemgang af data fra især patienter med et hiv-1 viralt plasmaniveau på 50 kopier/ml eller flere, havde kvinder med CD4+-celletal > 250 celler/mm³ 12 gange større risiko for symptomatisk leverpåvirkning sammenlignet med kvinder med CD4+-celletal < 250 celler/mm³ (11,0 % *versus* 0,9 %). Hos mænd sås der en øget risiko ved detekterbart hiv-1-RNA i plasma og CD4+-celletal > 400 celler/mm³ (6,3 % *versus* 1,2 % for mænd med CD4+-celletal < 400 celler/mm³). Denne øgede risiko for toksicitet baseret på CD4+-celletal niveauer, er ikke set hos patienter med en udetekterbar viral belastning i plasma – dvs. < 50 kopier/ml.

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

Levermonitorering

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

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

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

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

Hvis ASAT eller ALAT $\geq 2,5$ ULN før eller under behandling må levertests monitoreres oftere ved regelmæssige kontrolbesøg. Nevirapin må ikke gives til patienter med ASAT eller ALAT > 5 ULN før baseline ASAT/ALAT er stabiliseret < 5 ULN (se pkt. 4.3).

Læger og patienter skal være vagtsomme over for prodromale tegn eller fund, der antyder hepatitis, såsom anoreksi, kvalme, gulsot, bilirubinuri, akolisk fæces, hepatomegali eller leverømhed. Patienterne skal søge lægehjælp omgående, hvis ovenstående opstår.

Hvis ASAT eller ALAT stiger til > 5 ULN under behandling, bør nevirapin straks seponeres. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til baselineværdier, og hvis patienten ikke har nogen kliniske tegn eller symptomer på hepatitis, udslæt eller andre symptomer eller fund, der tyder på organpåvirkning, er det muligt at genintroducere nevirapin efter en individuel patientvurdering med en startdosis på 200 mg/dag i 14 dage efterfulgt af 400 mg/dag. I disse tilfælde er det påkrævet at monitorere leveren hyppigere. Hvis abnormaliteter i leverfunktionen genopstår, bør nevirapin seponeres permanent.

Hvis klinisk hepatitis opstår, karakteriseret ved anoreksi, kvalme, opkastning, icterus OG laboratoriefund (såsom moderat eller alvorlig abnormaliteter ved leverfunktionstests (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Viramune må ikke readministreres til patienter, hvor en seponering af nevirapin har været begrundet i klinisk hepatitis.

Lever sygdom

Sikkerheden og virkningen af Viramune hos patienter med betydende underliggende leversygdomme er ikke klarlagt. Viramune er kontraindiceret hos patienter med alvorlig hepatisk insufficiens (Child-pugh C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater antyder, at man bør udvise forsigtighed med at ordinere nevirapin til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for alvorlige og i givet fald letale hepatiske bivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C vær venlig også at se efter i den relevante produktinformation for disse lægemidler.

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

Andre advarsler

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

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

Hormonel kontraceptiva, bortset fra depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) bør ikke bruges som eneste antikonception af kvinder, som tager Viramune, da nevirapin kan sænke plasmakonzentrationen af disse lægemidler. Af denne grund og for at reducere risikoen for hiv-smitte så bør

barrierekontraception (f.eks. kondom) anbefales. Ved postmenopausal hormonbehandling bør den terapeutiske virkning monitoreres når der samtidig behandles med nevirapin.

Vægt og metaboliske parametre:

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

I kliniske studier er Viramune blevet forbundet med en stigning i HDL-kolesterol og en overordnet forbedring af forholdet mellem total-kolesterol og HDL-kolesterol. Den kliniske betydning heraf er dog ukendt, da der ikke er udført specifikke studier. Det er ikke vist, at Viramune forårsager forstyrrelser i blodglucose.

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

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

Rifampicin og nevirapin bør ikke anvendes samtidigt i henhold til tilgængelige farmakokinetiske data. Desuden anbefales det ikke at tage Viramune i kombination med følgende stoffer: efavirenz, ketoconazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med cobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir) og fosamprenavir (hvis det ikke administreres samtidig med lav-dosis ritonavir) (se pkt. 4.5).

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

Overfølsomhed

Saccharose: Viramune oral suspension indeholder 150 mg saccharose pr. ml. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Sorbitol: Viramune oral suspension indeholder 162 mg sorbitol pr. ml. Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel. .

Methyl- og propylparahydroxybenzoater: Viramune oral suspension indeholder methyl- og propylparahydroxybenzoat, der kan give allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nevirapin inducerer CYP3A og potentielt CYP2B6 med maksimal induktion indenfor 2-4 uger efter flerdosis behandling er startet.

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

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

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

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion	Rekommendationer ved co-administration med Viramune
ANTI-INFEKTIVA		
ANTIVIRALE LÆGEMIDLER		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 gange daglig	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP-enzymmer.	Viramune og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering.
Abacavir	Abacavir hæmmer ikke CYP-isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering.
Lamivudin 150 mg 2 gange daglig	Ingen forandringer af lamivudin tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudin clearance.	Lamivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Stavudin 30/40 mg 2 gange daglig	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Sammenlignet med historiske kontroller, var plasmakoncentrationen tilsyneladende uændret.	Stavudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg 4 gange daglig	Tenofovir plasmakoncentrationer forbliver uændret ved co-administration med nevirapin. Nevirapins plasmakoncentrationer blev ikke ændret ved samtidig co-administration af tenofovir.	Tenofovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Zidovudin 100-200 mg 3 gange daglig	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{min} ND Zidovudin C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin har ikke nogen virkning på nevirapins farmakokinetik.	Zidovudin og Viramune kan co- administreres uden dosisjustering. Granulocytopeni er en almindelig bivirkning ved zidovudin. Patienter i samtidig behandling med nevirapin og zidovudin og især pædiatriske patienter, patienter, som får højere doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv-sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. Hæmatologiske parametre skal monitoreres nøje hos disse patienter.
NNRTI'ere		
Efavirenz 600 mg 4 gange daglig	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Co-administration af efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4) på grund af additiv toksicitet og ingen fordel med hensyn til virkning i forhold til det enkelte NNRTI alene (for resultaterne fra 2NN-studiet, se pkt. 5.1).
Etravirin	Samtidig brug af etravirin og nevirapin kan medføre et signifikant fald i plasmakoncentrationen og tab af terapeutisk effekt af etravirin.	Det anbefales ikke at co- administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt.	Det anbefales ikke at co- administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.4).
PI'ere		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 4 gange daglig 400/100 mg 4 gange daglig	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uden nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Det anbefales ikke at co- administrere atazanavir/ritonavir og Viramune (se pkt. 4.4).

Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange daglig	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 gange daglig	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Det anbefales ikke at co-administrere fosamprenavir og Viramune, hvis fosamprenavir ikke co-administreres sammen med ritonavir (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2 gange daglig	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg 2 gange daglig	<u>Voksne patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	En dosisøgning af lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) 2 gange daglig eller 500/125 mg (5 tabletter á 100/25 mg) 2 gange daglig i kombination med Viramune indtaget sammen med mad anbefales. Dosisjustering for Viramune er ikke påkrævet når der co-administreres med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral opløsning) 300/75 mg/m ² to gange daglig	<u>Pædiatriske patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos børn bør det overvejes at øge dosis af lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m ² 2 gange daglig sammen med mad når det co-administreres med Viramune, specielt hos patienter, hvor der er mistanke om en reduceret følsomhed for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2 gange daglig	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Co-administration af ritonavir giver ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationen af nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Saquinavir/ritonavir	De begrænsede data, der er tilgængelige for saquinavir soft gel kapslen boosted med ritonavir, indikerer, at der ikke skulle være klinisk signifikante interaktioner mellem saquinavir boosted med ritonavir og nevirapin.	Saquinavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Der er ikke udført specifikke lægemiddel interaktionsstudier. De begrænsede data fra et fase IIa studie hos hiv patienter har vist en 20 % reduktion af TPV C_{min} , der ikke var klinisk signifikant.	Tipranavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
FUSIONSHÆMMERE		
Enfuvirtid	På grund af metaboliseringen forventes der ingen klinisk signifikante farmakokinetisk interaktioner mellem enfuvirtid nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Maraviroc 300 mg 4 gange daglig	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) Sammenlignet med historiske kontroller Nevirapin koncentrationer er ikke blevet målt. Der forventes ikke nogen indvirkning.	Maraviroc og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
INTEGRASEHÆMMERE		
Elvitegravir/cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat, en CYP-3A-hæmmer, hæmmer signifikant leverenzymen samt andre metaboliseringsveje. Derfor vil co-administration sandsynligvis resultere i ændrede plasmakoncentrationer af Viramune og cobicistat.	Co-administration af Viramune og elvitegravir i kombination med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 gange daglig	Ingen kliniske data er tilgængelige. Der forventes ingen interaktion på grund af mekanisme ved raltegravirs metabolisme.	Raltegravir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 gange daglig	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 Sammenlignet med historiske kontroller.	Plasmakoncentrationen af clarithromycin var signifikant reduceret, og plasmakoncentrationen af 14-OH metabolit var øget. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin bør overvejes, da clarithromycins aktive metabolit har en reduceret virkning over for <i>Mycobacterium avium-intracellulær kompleks</i>. Det anbefales, at foretage en nøje hepatisk monitorering.
Rifabutin 150 eller 300 mg 4 gange daglig	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Der sås en klinisk ikke relevant stigning i clearance af nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske farmakokinetiske data.	Ingen signifikant virkning på rifabutin og Viramune gennemsnitlige farmakokinetiske (PK) parametre er observeret. Rifabutin og Viramune kan anvendes uden dosisjustering. Dog, kan nogle patienter på grund af stor intersubjektvariation opleve store stigninger i rifabutineksponeringen og kan derfor have øget risiko for rifabutintoksicitet. Der tilrådes således forsigtighed ved samtidig anvendelse.
Rifampicin 600 mg 4 gange daglig	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 Sammelnegnet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og Viramune (se pkt. 4.4). Der er begrænsede kliniske data for justering af Viramune med co-administration af rifampicin. Ved behandling af patienter, der er smittet med tuberkulose, som samtidig får Viramune, bør anvendelse af rifabutin overvejes istedet.

SVAMPEMIDLER		
Fluconazol 200 mg 4 gange daglig	Fluconazol AUC $\leftrightarrow$ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} $\leftrightarrow$ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} $\leftrightarrow$ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin: eksponering: $\uparrow$100 % sammenlignet med historiske data, hvor nevirapin blev administreret alene.	På grund af risiko for forøget eksponering af Viramune, bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienterne bør monitoreres nøje.
Itraconazole 200 mg 4 gange dagli	Itraconazol AUC $\downarrow$ 0,39 Itraconazol C_{min} $\downarrow$ 0,13 Itraconazol C_{max} $\downarrow$ 0,62 Nevirapin: Der var ingen signifikant forskel i nevirapins farmakokinetiske parametre.	En dosisøgning af itraconazol bør overvejes når disse to stoffer anvendes sammen.
Ketoconazol 400 mg 4 gange daglig	Ketoconazol AUC $\downarrow$ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} ND Ketoconazol C_{max} $\downarrow$ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: plasmakoncentrationer: $\uparrow$ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrer ketoconazol og Viramune (se pkt. 4.4).
ANTIVIRALE MIDLER TIL KRONISK HEPATITIS B OG C		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra adefovir på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke en reduceret effekt. Adefovir påvirkede ingen af de almindelige CYP-isoformer, som er involveret i human lægemiddelmetabolisering, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Adefovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Entecavir	Entecavir er ikke substrat, induktor eller hæmmer af CYP-enzymen. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Entecavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Interferoner (pegyleret interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kendt effekt på CYP3A4 eller 2B6. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Interferoner og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra ribavirin på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke reduceret effekt. Ribavirin hæmmer ikke CYP-enzymen, og fra toksicitetsstudier er der ingen tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymen. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Ribavirin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Telbivudin	Telbivudin er ikke substrat, inducer eller hæmmer af CYP-enzymet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Telbivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidin PK parametre er observeret. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTITHROMBOTIKA		
Warfarin	Interaktionen mellem nevirapin og warfarin er kompleks med potentiale for både stigning og fald i koagulationstiden.	Tæt monitorering af antikoagulationsniveauet er nødvendig.
KONTRACEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetat (DMPA) 150 mg hver 3. måned	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Viramune co-administration ændrede ikke DMPA's suppression af ovulation. DMPA og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Oral hormonel anticonception bør ikke anvendes, som den eneste svangerskabsforebyggende metode hos kvinder, der behandles med Viramune (se pkt. 4.4). I forhold til sikkerhed og virkning for nevirapinbehandlede patienter, er der ikke fastlagt doser for hormonel antikonception (oral eller anden administration) ud over DMPA.
Norethindrone (NET) 1.0 mg 4 gange daglig	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	

ANALGETIKA/OPIOIDER		
Methadon individuel dosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Narkotikaabstinenssymptomer er rapporteret af patienter behandlet med Viramune og methadon samtidigt. Methadonbehandlede patienter, som skal begynde Viramune behandling, bør monitoreres for abstinenssymptomer og efterfølgende have methadondosis justeret afhængigt af disse.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon	Serum niveauet af nevirapin kan være reduceret ved samtidig brug af naturlægemidlet, perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Det skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Naturlægemidler indeholdende perikon og Viramune må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender perikon skal serumniveauet for nevirapin kontrolleres samt, hvis muligt, også virusniveauer. Behandling med perikon bør samtidig stoppes. Nevirapinniveauet kan stige ved ophør med perikon. Viramune dosering skal muligvis justeres. Den inducerede virkning kan fortsætte i mindst 2 uger efter ophør af behandling med perikon.

Anden information:

Nevirapin metabolitter:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder bør ikke udelukkende anvende oral antikonception som antikonception, idet nevirapin kan nedsætte plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

I reproduktionstoksikologiske studier fandt man evidens for nedsat fertilitet hos rotter.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til Viramune behandling, på tværs af alle kliniske studier, var udslæt, allergiske reaktioner, hepatitis, leverfunktionstests uden for normalområdet, kvalme, opkastninger, diarré, abdominalsmerter, træthed, feber, hovedpine og myalgi.

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

Sammendrag af bivirkninger

Følgende bivirkninger, som kan være forårsaget af indgivelsen af Viramune, er blevet rapporteret. De estimerede frekvenser er baseret på poolede data fra de kliniske studier og omfatter hændelser, der er vurderet til at være relateret til Viramune behandling.

Hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Blod- og lymfesystem

Almindelig:	Granulocytopeni
Ikke almindelig:	Anæmi

Immunsystemet

Almindelig:	Overfølsomhed (inkl. anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria)
Ikke almindelig:	Anafylaktisk reaktion
Sjælden:	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer

Nervesystemet

Almindelig:	Hovedpine
-------------	-----------

Mave-tarmkanalen

Almindelig:	Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré
-------------	--

Lever og galdeveje

Almindelig:	Hepatitis (inklusive svær og livstruende hepatotoksicitet) (1,9 %)
Ikke almindelig:	Gulsot
Sjælden:	Fulminant hepatitis (som kan være letal)

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Udslæt (12,5 %)

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Artralgi, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Pyreksi, træthed

Undersøgelser

Almindelig: Unormale leverfunktionstests (forhøjet alanin aminotransferase; forhøjede transaminaser; forhøjet aspartat aminotransferase; forhøjet gamma-glutamyltransferase; forhøjet hepatisk enzym; hypertransaminasaemi)

Ikke almindelig: Nedsat phosphat i blodet; forhøjet blodtryk

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I studie 1100.1090 blev bivirkningen granulocytopeni (n = 28) rapporteret hyppigere i placebogruppen (3,3 %) end i nevirapingruppen (2,5 %).

Anafylaktisk reaktion er blevet identificeret gennem postmarketing overvågning, men er ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Hyppigheden er estimeret statistisk ud fra det antal patienter, som fik nevirapin behandling i randomiserede kontrollerede kliniske studier (n = 2.718).

Nedsat phosphat i blodet og forhøjet blodtryk blev observeret i de kliniske studier med co-administration af tenofovir/emtricitabin.

Metaboliske parametre

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

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

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

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

Hud og subkutant væv

Den almindeligste kliniske toksisitet ved nevirapin er udslæt, idet Viramune var årsag til udslæt hos 12,5 % af patienterne i kombinationsregimer i kontrollerede studier.

Udslæt er ofte lette til moderate, makulopapuløse, erytematøse hududslæt med eller uden kløe, lokaliseret til truncus, ansigt og ekstremiteterne. Overfølsomhed (anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er blevet rapporteret. Udslæt opstår selvstændigt som lægemiddelreaktion med eosinifili og systemiske reaktioner, karakteriseret ved symptomer, såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og

lymfeknudesvulster sammen organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunktion.

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

Hepatobiliært

De hyppigst forekommende laboratorietest abnormiteter er forhøjede leverfunktionstest (LFT), inkl. ALAT, ASAT, GGT, totalbilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk forhøjet GGT-niveau er hyppigst. Tilfælde af gulsot er blevet rapporteret. Tilfælde af hepatitis (alvorlig og livstruende hepatotoksicitet, inkl. letal fulminant hepatitis) er blevet rapporteret for patienter behandlet med nevirapin. Den bedste forudsigelse for et alvorligt levertilfælde var forhøjet leverfunktionstest ved baseline. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver tæt monitorering (se pkt. 4.4.).

Pædiatrisk population

På baggrund af erfaring fra kliniske studier med 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller ddl, er de bivirkninger, som hyppigst er relateret til nevirapin tilsvarende dem, som er observeret hos voksne. Granulocytopenisås oftere hos børn. I et åbent, klinisk studie (ACTG 180) blev granulocytopeni vurderet som lægemiddelrelateret hos 5/37 (13,5 %) af patienterne. I ACTG 245, et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, var forekomsten af alvorlig, lægemiddelrelateret granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerede tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toksisk epidermal nekrolyse overgangssyndrom er blevet rapporteret hos denne befolkningsgruppe.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering af nevirapin. Tilfælde af Viramune-overdosering efter indtagelse af doser mellem 800-6.000 mg/dag i op til 15 dage har været rapporteret. Patienter har oplevet ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, søvnmangel, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, svimmelhed, opkastninger, stigning i transaminaser og vægttab. Alle disse hændelser fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC₅₀-værdi (koncentration for 50 % hæmmet) på 63 nM mod et panel af gruppe M hiv-1 isolater fra typerne A, B, C, D, F, G og H, og de cirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF replikeret i humane embryonale nyre 293-celler. I et panel med 2.923 altovervejende undergruppe B hiv-1 kliniske isolater var den gennemsnitlige EC₅₀-værdi 90 nM. Tilsvarende EC₅₀-værdier er opnået, når den antivirale aktivitet af nevirapin bliver målt i perifere mononukleære blodceller, monocytterederede makrofager eller lymfoblastoide cellerækker. Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod isolater fra gruppe O hiv-1 eller hiv-2.

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

Resistens

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

Genotypisk analyse af isolater fra antiretrovirale naive patienter, der havde oplevet viralogisk svigt (n = 71) med nevirapin administreret en gang daglig (n = 25) eller to gange daglig (n = 46) i kombination med lamivudin og stavudin i 48 uger, viste, at isolater fra 8/25 henholdsvis 23/46 patienter indholdt en eller flere af de følgende NNRTI-resistens-associerede substitutioner: Y181C, K101E, G190A, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Krydsresistens

In vitro er der set hurtig udvikling af hiv-stammer, som er krydsresistente over for NNRTI-hæmmere.. I tilfælde af virologisk svigt ved nevirapinbehandling kan der efterfølgende forventes krydsresistens til efavirenz. Afhængig af resultater fra resistenstestning kan et regime med bl.a. etravirine formenligt anvendes. Krydsresistens mellem nevirapin og enten hiv-proteasehæmmere, hiv-integrasehæmmere eller hiv-entryhæmmere er usandsynlig, fordi de involverede enzygmål er forskellige. På samme måde er potentialet for krydsresistens mellem nevirapin og NRTI-hæmmere lille, idet molekylerne har forskellige bindingssteder for revers transskriptase.

Kliniske resultater

Viramune er blevet evalueret i både behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter.

Studier med behandlingsnaive patienter

2NN-studiet

Det dobbelte non-nukleosid studie 2NN var et randomiseret, åbent, multicenter prospektivt studie, der sammenlignede NNRTI-hæmmerne nevirapin og efavirenz hver for sig og i kombination.

1.216 antiretroviralterapi-naive patienter med plasma hiv-1-RNA ved baseline > 5.000 kopier/ml blev i 48 uger allokeret til Viramune 400 mg én gang daglig, Viramune 200 mg to gange daglig, efavirenz 600 mg én gang daglig eller Viramune (400 mg) og efavirenz (800 mg) én gang daglig plus stavudin og lamivudin.

Det primære endepunkt, behandlingssvigt, var defineret som mindre end 1 log₁₀ fald i plasma hiv-1-RNA de første 12 uger eller mere end 50 kopier/ml i to på hinanden følgende målinger efter uge 24, eller sygdomsprogression.

Medianalderen var 34 år og omkring 64 % af patienterne var mænd, median CD4+-celletallet var 170 og 190 celler pr mm³ i henholdsvis "Viramune to gange daglig"-gruppen og i efavirenzgruppen. Der var ingen signifikante forskelle i demografiske og baseline karakteristika mellem behandlingsgrupperne.

Den forudbestemte sammenligning af den primære virkning var mellem "Viramune to gange daglig"-gruppen og efavirenzgruppen.

Der sås ikke signifikant forskel på virkningen i "nevirapin 2 gange daglig"-regimegruppen og efavirenzregimegruppen (p = 0,091) bedømt ud fra behandlingssvigt, eller tilfælde af behandlingssvigt, herunder virologisk svigt.

Samtidig brug af nevirapin (400 mg) og efavirenz (800 mg) var forbundet med den højeste forekomst af kliniske bivirkninger og med den højeste forekomst af behandlingssvigt (53,1 %). Da regimet med nevirapin og efavirenz ikke viste yderligere effekt og forårsagede flere bivirkninger end hvert lægemiddel for sig, kan dette regime ikke anbefales.

20 % af patienterne i behandling med nevirapin-2 gange daglig og 18 % af patienterne i behandling med efavirenz havde mindst én grad 3 eller 4 klinisk bivirkning. Hos 10 (2,6 %) og 2 (0,5 %) patienter i henholdsvis "nevirapin 2 gange daglig" og efavirenzgrupperne blev klinisk hepatitis rapporteret som en klinisk bivirkning. Andelen af patienter med mindst én grad 3 eller 4 leverrelateret laborietoksicitet var 8,3 % for nevirapin 2 gange daglig og 4,5 % for efavirenz. I gruppen med grad 3 eller 4 leverrelateret laborietoksicitet var andelen, som samtidig havde hepatitis B henholdsvis hepatitis C-virus 6,7 % og 20,0 % i "nevirapin 2 gange daglig" gruppen, og 5,6 % og 11,1 % i efavirenz gruppen.

2NN Tre-års follow-up studie

Dette studie er et retrospektivt, multicenter studie, som sammenligner virkningen af 3-års antiviral behandling med Viramune og efavirenz i kombination med stavudin og lamivudin hos 2NN patienter i perioden fra uge 49 til uge 144. De patienter i 2NN studiet, som ved studiets afslutning i uge 48 stadig blev behandlet i kliniken og var i aktiv behandling, blev tilbudt at deltage i dette studie. Både det primære endepunkt (procent af patienter med behandlingssvigt) og det sekundære endepunkt såvel som grundbehandlingen var de samme, som i det oprindelige 2NN studie. Et varigt respons på Viramune i mindst 3 år blev dokumenteret i dette studie. Der blev demonstreret ækvivalens inden for 10 % mht. behandlingssvigt mellem "Viramune 2 gange daglig" og efavirenz. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem efavirenz og "Viramune 2 gange daglig" for hverken det primære (p = 0,92) eller det sekundære endepunkt.

Studie med behandlingserfarne patienter

NEFA-studiet

NEFA-studiet er et kontrolleret, prospektiv, randomiseret studie, der evaluerede behandlingsmuligheder for patienter, som skiftede fra proteasehæmmer(PI)-baseret behandlingsregime med et ikke-detekterbar load til enten Viramune, efavirenz eller abacavir.

I studiet blev 460 voksne, som var i behandling med 2 nukleosid reverse-transkriptasehæmmere og mindst en PI og hvis plasma-hiv-1-RNA-niveau havde været lavere end 200 c/ml i mindst 6 måneder, skiftet til behandling fra proteasehæmmeren til enten Viramune (155 patienter), til efavirenz (156 patienter) eller til abacavir (149 patienter).

Det primære endepunkt var død, progression af det erhvervede immundefektsyndrom eller en stigning i hiv-1-RNA niveau til 200 kopier eller mere pr. ml.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var sandsynligheden for efter 12 måneder at opnå endepunktet 10 % i Viramune-gruppen, 6 % i efavirenzgruppen og 13% i abacavirgruppen ($P = 0,10$ i henhold til intention-to-treat-analyse).

I abacavirgruppen var forekomsten af hændelser signifikant lavere (61 patienter, eller 41 %) end i nevirapingruppen (83 patienter, eller 54 %) og i efavirenzgruppen (89 patienter, eller 57 %). Signifikant færre patienter i abacavirgruppen stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser (9 patienter, eller 6 %) end i nevirapingruppen (26 patienter, eller 17 %) og i efavirenzgruppen (27 patienter, eller 17 %).

Perinatal transmission

Utalige studier er udført for at undersøge brugen af Viramune i forhold til perinatal transmission, især HIVNET 012. I dette studie sås i Viramune gruppen en signifikant reduktion i transmission efter en enkelt dosis nevirapin (13,1 % ($n = 310$), *versus* 25,1 % ($n = 308$) i den ultra-korte zidovudin-gruppe ($p = 0,00063$)). Monoterapi med Viramune er blevet forbundet med udvikling af NNRTI-resistens.

Hvis et hiv-behandlingsregime med nevirapin påbegyndes inden for 6 måneder hos de mødre eller spædbørn, der har fået en enkelt dosis nevirapin, kan det medføre nedsat effekt. Kombination af andre antiretrovirale lægemidler med enkelt-dosis-nevirapin sænker forekomsten af nevirapinresistens. Når andre antiretrovirale lægemidler er tilgængelige, bør enkelt-dosis-Viramune-regimet kombineres med supplerende effektive antiretrovirale lægemidler (som anbefalet i internationalt anerkendte retningslinjer).

Den kliniske relevans af disse data i den europæiske population er ikke klarlagt. Endvidere kan risikoen for hepatotoksicitet hos mor og barn ikke udelukkes i de tilfælde, hvor Viramune gives som enkelt-dosis for at forebygge vertikal transmission af hiv-1-infektion.

Pædiatrisk population

Resultatet af et 48-ugers sydafrikansk studie BI1100.1368 bekræftede, at i patientgrupperne doseret med 4 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var dosen samlet veltolereret og effektiv i behandlingen af antiretroviral-naive pædiatriske patienter. I uge 48 blev der observeret en markant forbedring i CD4+-celle-procenten hos begge doseringsgrupper. Desuden var begge doseringsregimer effektive til at nedsætte den virale belastning. I dette 48-ugers studie var der ingen uventede bivirkninger i nogen af doseringsgrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Viramune tabletter og oral suspension har sammenlignelig biotilgængelighed, og skift mellem de to formuleringer kan foregå i doser op til 200 mg.

Absorption

Nevirapin absorberes hurtigt (> 90 %) efter oral administration hos raske forsøgspersoner og hos voksne hiv-1 smittede. Absolut biotilgængelighed hos 12 raske voksne efter en enkelt dosis var 93 ± 9 % (gennemsnitlig SD) efter en 50 mg tablet og 91 ± 8 % efter peroral opløsning.

Peakplasmakonzentration for nevirapin på $2 \pm 0,4$ µg/ml ($7,5$ µM) opnås efter 4 timer efter en enkelt

dosis på 200 mg. Efter flere doser stiger peakplasmakonzentrationen for nevirapin lineært i dosisområdet 200-400 mg daglig. Data der er rapporteret i litteraturen fra 20 hiv-inficerede patienter antyder et C_{max} ved steady-state på 5,74 µg/ml (5,00-7,44) og C_{min} på 3,73 µg/ml (3,20-5,08) med AUC på 109,0 h*µg/ml (96,0-143,5) hos patienter, der indtager 200 mg af nevirapine 2 gange daglig. Andre publicerede data understøtter disse konklusioner. Langvarig virkning synes at være mere sandsynlig hos patienter, hvis nevirapine through-niveauer overstiger 3,5 µg/ml.

Fordeling

Nevirapin er lipofilt og er essentielt ikke-ioniseret ved fysiologisk pH. Efter intravenøs administration hos raske voksne er fordelingsvolumen (V_{dss}) af nevirapin $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hvilket indikerer, at nevirapin fordeler sig bredt hos mennesket. Nevirapin passerer hurtigt placenta og spores i modermælk. Nevirapin er ca. 60 % bundet til plasmaproteiner i plasmakonzentrationsområdet 1-10 µg/ml. Nevirapinkonzentrationen i human cerebrospinalvæske ($n = 6$) er 45 % (± 5 %) af koncentrationen i plasma; denne ratio er tilnærmelsesvis lig med fraktionen, som ikke er bundet til plasmaprotein.

Biotransformation og elimination

I humane *in vivo*-studier og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at nevirapin i høj grad biotransformeres via cytokrom P450 (oxidativ) metabolisme til adskillige hydroxylerede metabolitter. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer, at oxidativ metabolisme af nevirapin er medieret primært af cytokrom P450-isozymer fra CYP3A-familien, selvom andre isozymer kan have en sekundær rolle. I et masse-balance/ekskretionsstudie med 8 raske, frivillige, mandlige forsøgspersoner, som blev behandlet indtil steady-state med nevirapin 200 mg 2 gange daglig efterfulgt af en enkelt dosis på 50 mg af ^{14}C -nevirapin blev tilnærmelsesvis $91,4 \pm 10,5$ % af den radioaktivt mærkede dosis genfundet: I urinen ($81,3 \pm 11,1$ %) hvilket repræsenterer den primære ekskretionsvej sammenlignet med fæces ($10,1 \pm 1,5$ %). Mere end 80 % af radioaktiviteten i urinen består af glucuronid konjugater af hydroxylerede metabolitter. Cytokrom P450- metabolismen, glucuronide konjugater og den urinære ekskretion af glucuronide metabolitter repræsenterer således den primære rute for nevirapins biotransformation og elimination hos mennesket. Kun en lille fraktion (< 5 %) af radioaktiviteten i urinen (repræsenterende < 3 % af den totale dosis) består af det oprindelige stof. Derfor spiller den renale ekskretion en mindre rolle i elimineringen af det oprindelige stof.

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

Nedsat nyrefunktion

Enkeltdosis-farmakokinetikken af nevirapin er blevet sammenlignet mellem 23 patienter med enten let ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min), moderat ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) eller dialysekrævende end-stage nyresygdom (ESRD) og 8 patienter med normal nyrefunktion ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Nedsat nyrefunktion (let, moderat og svær) resulterede ikke i en signifikant ændring i nevirapins farmakokinetik. Hos patienter med dialysekrævende ESRD fandt man en 43,5 % reduktion af nevirapins AUC over en afprøvningsperiode på 1 uge. Der var også akkumulering af nevirapin-hydroxy-metabolitter i plasma. Resultatet tyder på, at ved at supplere nevirapinbehandlingen med en ekstra dosis på 200 mg Viramune efter hver dialysebehandling kan effekten af dialyse på nevirapin-clearance afhjælpes. Ellers kræver patienter med $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min ikke justering i nevirapindoseringen.

Nedsat leverfunktion

Et *steady state* studie blev udført, hvilket sammenlignede 46 patienter med let ($n = 17$; Ishak Score 1-2), moderat ($n = 20$; Ishak Score 3-4), eller alvorlig ($n = 9$; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A i 8 patienter, score for 1 Child-Pugh er ikke tilgængelig) leverfibrose, som målestok for hepatisk dysfunktion.

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

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

I et 200 mg nevirapine enkelt dosis farmakokinetisk studie af hiv-negative patienter med mild til moderat hepatisk dysfunktion (Child-pugh A, n = 6; Child-pugh B, n = 4), blev der observeret en signifikant forøgelse af nevirapine-AUC hos en Child-pugh B patient med ascites. Dette antyder, at patienter med forværring af den hepatiske funktion og ascites risikerer akkumulering af nevirapine i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapine fremkalder sin egen metabolisme ved multipel dosering, viser dette enkelt dosis studie ikke nødvendigvis den påvirkning af leveren, som ses ved multipel dosering (se pkt. 4.4).

Køn og ældre

Det multinationale 2NN studie, indeholdt et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf de 391 var kvinder. De kvindelige patienter viste en 13,8 % lavere clearance af nevirapin end de mandlige patienter. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant. Eftersom hverken legemsvægt eller body mass index (BMI) havde indflydelse på clearance af nevirapine, kan forskellen mellem kønnene ikke forklares med kropsstørrelse. Nevirapin farmakokinetikken hos hiv-1 smittede voksne synes ikke at ændre sig med alderen (indenfor 19-68 år) eller race (farvede, latinamerikanere eller hvide). Nevirapin er ikke specifikt blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

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

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

Den samlede analyse af Paediatric aids Clinical Trials Group (PACTG)'s protokoller 245, 356, 366, 377 og 403 tillod evaluering af pædiatriske patienter yngre end 3 måneder (n = 17) i disse PACTG-studier. Plasmakoncentrationen af nevirapin var inden for det område, som er set hos voksne og den resterende pædiatriske population, men var mere variabel i mellem patienterne, især dem på to måneder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt genotoksicitet. I carcinogenicitetsstudier øger nevirapin hepatiske tumorer i rotter og mus. Disse fund er højest sandsynligt relateret til, at nevirapin er en stærk inducer af leverenzymen, og er ikke tegn på genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Carbomer
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Sorbitol
Saccharose
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til pH justering)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Produktet bør bruges inden 6 måneder efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid high density polyethylene (HDPE) flaske med todelt børnesikringslåg (ydre skal hvid polyethylene, inderskal polypropylen) med polyethylene-foring. Hver flaske indeholder 240 ml oral suspension.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning for administration:

Viramune oral suspension skal omrystes forsigtigt inden administration. Den nødvendige dosisvolumen bør afmåles med en dispenseringsprøjte. Viramune oral suspension bør bruges inden 6 måneder efter åbning af flasken.

Bortskaffelse:

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 1998

Dato for seneste fornyelse: 20. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viramune 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
En depottablet indeholder 400 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Gul, oval bikonveks depottablet. Depottabletterne er ca. $9,3 \times 19,1$ mm i diameter og præget med Boehringer Ingelheims logo og V04. Depottabletten bør ikke deles.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Depottabletter er ikke egnede til 14-dages lead-in perioden for patienter, der starter i nevirapinbehandling. Andre nevirapin formuleringer, såsom tabletter eller oral suspension, bør benyttes (se pkt. 4.2).

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

4.2 Dosering og administration

Viramune bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis Viramune hos patienter, der får initieret nevirapin-behandling, er én tablet 200 mg dagligt i de første 14 dage (denne lead-in periode bør benyttes, idet den har vist sig at mindske hyppigheden af udslæt) efterfulgt af én 400 mg depottablet én gang dagligt i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter, der aktuelt får Viramune 200 mg to gange dagligt:

Patienter, der allerede får Viramune 200 mg to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler, kan skifte over til Viramune 400 mg depottabletter én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler uden en lead-in periode med Viramune 200 mg.

Viramune bør anvendes i kombination med mindst to andre antiretrovirale lægemidler. Fremstillere's anbefalede dosis skal følges ved samtidig behandling.

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

Pædiatrisk population

Børn på tre år og derover samt unge

Viramune 400 mg depottabletter kan, som anført for pædiatrisk dosisrecommendation, også tages af børn efter doseringsplanen for voksne, hvis de:

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

Børn under 3 år

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

Til patienter under 3 år og alle andre alders-, vægt- og BSA-grupper fås en oral suspension (se dette produktresumé).

Overvejelser i forbindelse med fastsættelse af dosis

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

Patienter, som udvikler udslæt under de 14-dages lead-in periode, må ikke få initieret behandlingen med Viramune depottabletter, før udslættet er forsvundet. Udslættet bør overvåges nøje (se pkt. 4.4). Doseringsregimenet for lead-in af Viramune 200 mg én gang dagligt bør ikke administreres i mere end 28 dage, da der er risiko for undereksposering og resistens. I stedet bør anden medicinsk behandling vælges.

Patienter, som afbryder behandling med nevirapin i mere end 7 dage, bør genstarte det anbefalede doseringsregimen med en 2 ugers optrappingsperiode med Viramune 200 mg.

Vedrørende bivirkninger, som kræver afbrydelse af Viramunebehandlingen, henvises til pkt. 4.4.

Ældre

Nevirapin har ikke været afprøvet på patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Det anbefales, at voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som har behov for dialyse, får en ekstra dosis nevirapin 200 mg efter hver dialysebehandling. Ingen dosisjustering til patienter med CLcr ≥ 20 ml/min, se pkt. 5.2. Hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som er i dialysebehandling, anbefales det, at patienten efter hver dialysebehandling får en ekstra dosis Viramune oral suspension eller 200 mg tabletter svarende til 50 % af den anbefalede daglige dosis Viramune oral suspension eller 200 mg tabletter for at afhjælpe effekten af dialyse på nevirapin-clearance. Viramune depottabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og Viramune tabletter bør benyttes.

Nedsat leverfunktion

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

Administration

Depottabletterne skal tages med væske og må ikke knuses eller tygges. Viramune kan tages både med og uden mad.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

I nogle tilfælde er leverbeskadigelse blevet forværret på trods af behandlingsstop. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på hepatitis, svært hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner, skal stoppe nevirapin-behandling og søge lægehjælp omgående. Behandling med nevirapin må ikke genstartes efter svær lever-, hud- eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3).

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

Kutane reaktioner

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, inkl. letale tilfælde, er forekommet hos patienter behandlet med nevirapin, hovedsagelig i løbet af de første 6 uger af behandlingen. Disse tilfælde omfatter Stevens-Johnsons syndrom toksisk epidermal nekrolyse og overfølsomhedsreaktioner karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle symptomer og andre organpåvirkninger. Patienter bør monitoreres intensivt de første 18 uger af behandlingen. Patienter skal monitoreres tæt hvis et isoleret tilfælde af

udslæt opstår. Nevirapin skal seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler et alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer (såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ødemer i ansigt, muskel- eller ledsmerter eller generel utilpashed) inkluderende Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Nevirapin bør seponeres permanent hos enhver patient, som udvikler overfølsomhedsreaktioner (karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt) (se pkt. 4.4)

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

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

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

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

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

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

Patienter, der oplever alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af konstitutionelle symptomer såsom feber, blæredannelse, orale læsioner, conjunctivitis, ødemer i ansigt, muskel- og ledsmerter eller generelt ubehag, skal ophøre med lægemidlet og omgående søge lægehjælp. Disse patienter må ikke genstartes på nevirapin.

Hvis patienter udvikler et udslæt, der kan være forbundet med nevirapin, bør der udføres leverfunktionstests. Nevirapin bør permanent seponeres hos patienter med moderate til svære stigninger (ASAT eller ALAT > 5 ULN).

Hvis overfølsomhedsreaktioner opstår, karakteriseret ved udslæt med konstitutionelle symptomer såsom feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyresvigt, skal nevirapin stoppes permanent og ikke genintroduceres (se pkt. 4.3).

Hepatiske reaktioner

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

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

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

Behandlingsnaive kvindelige patienter og behandlingsnaive patienter med høje CD4+-celletal ved initiering af behandling med nevirapin har en højere risiko for leverpåvirkninger. I en retrospektiv analyse af poolede kliniske studier med Viramune 200 mg tabletter havde kvinder 3 gange større risiko end mænd for symptomatiske, ofte udslætassocierede leverpåvirkninger (5,8 % *versus* 2,2 %), og behandlingsnaive patienter af begge køn med detekterbart hiv-1-rna i plasma og med et højere CD4+-celletal ved behandlingsstart med nevirapin havde en større risiko for symptomatisk leverpåvirkning under nevirapin-behandling. Især patienter med et hiv-1 viralt plasmaniveau på 50 kopier/ml eller flere og kvinder med CD4+-celletal > 250 celler/mm³, havde 12 gange større risiko for symptomatisk leverpåvirkning sammenlignet med kvinder med CD4+-celletal < 250 celler/mm³ (11,0 % *versus* 0,9 %). Hos mænd sås der en øget risiko ved detekterbart hiv-1-rna i plasma og CD4+-celletal > 400 celler/mm³ (6,3 % *versus* 1,2 % for mænd med CD4+-celletal < 400 celler/mm³). Denne øgede risiko for toksicitet baseret på CD4+-celletal niveauer, er ikke set hos patienter med en udetekterbar viral belastning i plasma – dvs. < 50 kopier/ml.

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

Levermonitorering

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

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

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

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

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

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

Læger og patienter skal være vagtsomme over for prodromale tegn eller fund, der antyder hepatitis, såsom anoreksi, kvalme, gulsot, bilirubinuri, akolisk fæces, hepatomegali eller leverømhed. Patienterne skal søge lægehjælp omgående, hvis ovenstående opstår.

Hvis ASAT eller ALAT stiger til > 5 ULN under behandling, bør nevirapin straks seponeres. Hvis ASAT og ALAT vender tilbage til baselineværdier, og hvis patienten ikke har nogen kliniske tegn eller symptomer på hepatitis, udslæt eller andre symptomer eller fund, der tyder på organpåvirkning, er det muligt at genintroducere nevirapin efter en individuel patientvurdering, med en startdosis én gang dagligt i 14 dage af Viramune tabletter 200 mg efterfulgt af Viramune depottabletter én gang dagligt. I disse tilfælde er oftere

levermonitorering påkrævet. Hvis abnormaliteter i leverfunktionen genopstår, bør nevirapin seponeres permanent.

Hvis klinisk hepatitis opstår, karakteriseret ved anoreksi, kvalme, opkastning, icterus OG laboratoriefund (såsom moderat eller alvorlig abnormaliteter ved leverfunktionstests (ekskl. GGT)), skal nevirapin stoppes permanent. Viramune må ikke readministreres til patienter, hvor en seponering af nevirapin har været begrundet i klinisk hepatitis.

Lever sygdom

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

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

Andre advarsler

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

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

Hormonel kontrazeptiva, bortset fra depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) bør ikke bruges som eneste antikonception af kvinder, som tager Viramune, da nevirapin kan sænke plasmakonzentrationen af disse lægemidler. Af denne grund og for at reducere risikoen for hiv-smitte så bør barrierekontrazeption (f.eks. kondom) anbefales. Ved postmenopausal hormonbehandling bør den terapeutiske virkning monitoreres når der samtidig behandles med nevirapin.

Vægt og metaboliske parametre:

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

I kliniske studier er Viramune blevet forbundet med en stigning i HDL-kolesterol og en overordnet forbedring af forholdet mellem total-kolesterol og HDL-kolesterol. Den kliniske betydning heraf er dog ukendt, da der ikke er udført specifikke studier. Det er ikke vist, at Viramune forårsager forstyrrelser i blodglucose.

Osteonekrose: Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med

antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

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

Rifampicin og nevirapin bør ikke anvendes samtidigt i henhold til tilgængelige farmakokinetiske data. Desuden anbefales det ikke at tage Viramune i kombination med følgende stoffer: efavirenz, ketoconazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombination med cobicistat), atazanavir (i kombination med ritonavir) og fosamprenavir (hvis det ikke administreres samtidig med lav-dosis ritonavir) (se pkt. 4.5).

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

Lactose: Ved den maksimale, anbefalede daglige dosis af Viramune depottabletter indtages 400 mg lactose.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsdata er fra Viramune 200 mg tabletter, men forventes at gælde for alle doseringsformer. Nevirapin inducerer CYP3A og potentielt CYP2B6 med maksimal induktion inden for 2-4 uger efter flerdosis behandling er startet.

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

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

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

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion	Rekommendationer ved co-administration med Viramune
ANTI-INFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
<i>NRTI'er</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 gange dagligt	Didanosin AUC $\leftrightarrow$ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} $\leftrightarrow$ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin hæmmer ikke humane CYP-enzymmer.	Viramune og emtricitabin kan co-administreres uden dosisjustering.
Abacavir	Abacavir hæmmer ikke CYP-isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abacavir kan co-administreres uden dosisjustering.
Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt	Ingen forandringer af lamivudin tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen, hvilket tyder på, at nevirapin ikke inducerer lamivudin clearance.	Lamivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Stavudin 30/40 mg 2 gange dagligt	Stavudin AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Sammenlignet med historiske kontroller, var plasmakoncentrationen tilsyneladende uændret.	Stavudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg 4 gange dagligt	Tenofovir plasmakoncentrationer forbliver uændret ved co-administration med nevirapin. Nevirapins plasmakoncentrationer blev ikke ændret ved samtidig co-administration af tenofovir.	Tenofovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Zidovudin 100-200 mg 3 gange dagligt	Zidovudin AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} $\downarrow$ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin har ikke nogen virkning på nevirapins farmakokinetik.	Zidovudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering. Granulocytopeni er en almindelig bivirkning ved zidovudin. Patienter i samtidig behandling med nevirapin og zidovudinog især pædiatriske patienter, patienter, som får højere doser af zidovudin, samt patienter med ringe knoglemarvsreserve, specielt patienter med fremskreden hiv-sygdom, har derfor øget risiko for granulocytopeni. Hæmatologiske parametre skal monitoreres nøje hos disse patienter.

NNRTI'er		
Efavirenz 600 mg 4 gange dagligt	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Co-administration af efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.5) på grund af additiv toksicitet og ingen fordele med hensyn til virkning i forhold til det enkelte NNRTI alene (for resultaterne fra 2NN-studiet, se pkt. 5.1).
Etravirin	Samtidig brug af etravirin og nevirapin kan medføre et signifikant fald i plasmakoncentrationen og tab af terapeutisk effekt af etravirin.	Det anbefales ikke at co-administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.5).
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt.	Det anbefales ikke at co-administrere Viramune og NNRTI (se pkt. 4.5).
PI'er		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 4 gange dagligt 400/100 mg 4 gange dagligt	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uden nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Det anbefales ikke at co-administrere atazanavir/ritonavir og Viramune (se pkt. 4.5).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 gange dagligt	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Det anbefales ikke at co-administrere fosamprenavir og Viramune, hvis fosamprenavir ikke co-administreres sammen med ritonavir (se pkt. 4.5).

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2 gange dagligt	Amprenavir AUC $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg 2 gange dagligt	<u>Voksne patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	En dosisøgning af lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) 2 gange dagligt eller 500/125 mg (5 tabletter á 100/25 mg) 2 gange dagligt i kombination med Viramune indtaget sammen med mad anbefales. Dosisjustering for Viramune er ikke påkrævet når der co-administreres med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral opløsning) 300/75 mg/m ² 2 gange dagligt	<u>Pædiatriske patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos børn bør det overvejes at øge dosis af lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m ² 2 gange dagligt sammen med mad når det co-administreres med Viramune, specielt hos patienter, hvor der er mistanke om en reduceret følsomhed for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2 gange dagligt	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: Co-administration af ritonavir giver ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationen af nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begrænsede data, der er tilgængelige for saquinavir soft gel kapslen boosted med ritonavir, indikerer, at der ikke skulle være klinisk signifikante interaktioner mellem saquinavir boosted med ritonavir og nevirapin.	Saquinavir/ritonavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Der er ikke udført specifikke lægemiddel interaktionsstudier. De begrænsede data fra et fase IIa studie hos hiv patienter har vist en 20 % reduktion af TPV C _{min} , der ikke var klinisk signifikant.	Tipranavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.

FUSIONSHÆMMERE		
Enfuvirtid	På grund af metaboliseringen forventes der ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Maraviroc 300 mg 4 gange dagligt	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) Sammenlignet med historiske kontroller Nevirapinkoncentrationer er ikke blevet målt. Der forventes ikke nogen indvirkning.	Maraviroc og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
INTEGRASEHÆMMERE		
Elvitegravir/ cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat, en CYP-3A-hæmmer, hæmmer signifikant leverenzymen samt andre metaboliseringsveje. Derfor vil co-administration sandsynligvis resultere i ændrede plasmakoncentrationer af Viramune og cobicistat.	Co-administration af Viramune og elvitegravir i kombination med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 gange dagligt	Ingen kliniske data er tilgængelige. Der forventes ingen interaktion på grund af mekanisme ved raltegravir metabolisme.	Raltegravir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH clarithromycin C _{min} $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH clarithromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 Sammenlignet med historiske kontroller.	Plasmakoncentrationen af clarithromycin var signifikant reduceret, og plasmakoncentrationen af 14-OH metabolit var øget. Et alternativ til clarithromycin, såsom azithromycin bør overvejes, da clarithromycins aktive metabolit har en reduceret virkning over for <i>Mycobacterium avium-intracellulær kompleks</i> . Det anbefales, at foretage en nøje hepatisk monitorering.

Rifabutin 150 eller 300 mg 4 gange dagligt	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Der sås en klinisk ikke relevant stigning i clearance af nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske farmakokinetiske data.	Ingen signifikant virkning på rifabutin og Viramune gennemsnitlige farmakokinetiske (PK) parametre er set. Rifabutin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering. Dog, kan nogle patienter på grund af stor interpatientvariation opleve store stigninger i rifabutineksponeringen og kan derfor have øget risiko for rifabutintoksicitet. Der tilrådes således forsigtighed ved samtidig anvendelse.
Rifampicin 600 mg 4 gange dagligt	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 Sammenlignet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrere rifampicin og Viramune (se pkt. 4.4). Ved behandling af patienter, der er smittet med tuberkulose, som samtidig får Viramune, bør anvendelsen af rifabutin overvejes.
SVAMPEMIDLER		
Fluconazol 200 mg 4 gange dagligt	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin eksponering: ↑100 % sammenlignet med historiske data, hvor nevirapin blev administreret alene.	På grund af risikoen for forøget eksponering af Viramune, bør der udvises forsigtighed, hvis produkterne gives samtidigt, og patienterne bør monitoreres nøje.
Itraconazol 200 mg 4 gange dagligt	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Der var ingen signifikant forskel i nevirapins farmakokinetiske parametre.	En dosisøgning af itraconazol bør overvejes når disse to stoffer anvendes sammen.
Ketoconazol 400 mg 4 gange dagligt	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} ND Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: Plasmakoncentrationer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.	Det anbefales ikke at co-administrere ketoconazol og Viramune (se pkt. 4.4).

ANTIVIRALE MIDLER TIL KRONISK HEPATITIS B OG C		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra adefovir på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke en reduceret effekt. Adefovir påvirkede ingen af de almindelige CYP-isoformer, som er involveret i human lægemiddelmetabolisering, og bliver udskilt via nyrerne. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Adefovir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Entecavir	Entecavir er ikke substrat, induktor eller hæmmer af CYP-enzymen. På grund af entecavirs metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Entecavir og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Interferoner (pegylet interferon alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kendt effekt på CYP3A4 eller 2B6. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Interferoner og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svag antagonisme fra ribavirin på nevirapin (se pkt. 5.1). Dette er ikke blevet bekræftet i kliniske studier, og der forventes ikke reduceret effekt. Ribavirin hæmmer ikke CYP-enzymen, og fra toksicitetsstudier er der ingen tegn på, at ribavirin inducerer leverenzymen. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Ribavirin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Telbivudin	Telbivudin er ikke substrat, inducer eller hæmmer af CYP-enzymssystemet. På grund af telbivudins metaboliseringsvej forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Telbivudin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant virkning på cimetidin PK parametre er set. Nevirapin $C_{\min}$ ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
ANTITHROMBOTIKA		
Warfarin	Interaktionen mellem nevirapin og warfarin er kompleks med potentiale for både stigning og fald i koagulationstiden.	Tæt monitorering af antikoagulationsniveauer er nødvendig.

KONTRACEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetat (DMPA) 150 mg hver 3. måned	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	Viramune co-administration ændrede ikke DMPA's suppression af ovulation. DMPA og Viramune kan co-administreres uden dosisjustering.
Ethinyl estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Oral hormonel antikonception bør ikke anvendes, som den eneste svangerskabsforebyggende metode hos kvinder, der behandles med Viramune (se pkt. 4.4). I forhold til sikkerhed og virkning for nevirapinbehandlede patienter, er der ikke fastlagt doser for hormonel antikonception (oral eller anden administration) ud over DMPA.
Norethindron (NET) 1,0 mg 4 gange dagligt	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Methadon individuel dosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Narkotikaabstinenssymptomer er rapporteret af patienter behandlet med Viramune og methadon samtidigt. Methadonbehandlede patienter, som skal begynde Viramune behandling, bør monitoreres for abstinenssymptomer og efterfølgende have methadondosis justeret afhængigt af disse.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon	Serumniveauet af nevirapin kan være reduceret ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon (Hypericum perforatum). Det skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Naturlægemidler indeholdende perikon og Viramune må ikke co-administreres (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede anvender perikon skal serumniveauet for nevirapin kontrolleres samt, hvis muligt, også virusniveauer. Behandling med perikon bør samtidig stoppes. Nevirapinniveauet kan stige ved ophør med perikon. Viramune dosering skal muligvis justeres. Den inducerede virkning kan fortsætte i mindst 2 uger efter ophør af behandling med perikon.

Anden information:

Nevirapin metabolitter:

Studier med humane levermikrosomer indikerede, at dannelsen af hydroxylerede metabolitter af nevirapin ikke var påvirket af tilstedeværelsen af dapson, rifabutin, rifampicin, og

trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol og erytromycin hæmmer signifikant dannelsen af hydroxylerede metabolitter af nevirapin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder bør ikke udelukkende anvende oral antikonception som antikonception, idet nevirapin kan nedsætte plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

I reproduktionstoksikologiske studier fandt man evidens for nedsat fertilitet hos rotter.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at træthed kan optræde som bivirkning ved Viramune-behandlingen. Forsigtighed tilrådes derfor ved færdsel i trafikken eller ved betjening af maskiner. Hvis patienter oplever træthed, skal de afstå fra at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til behandling med Viramune depottabletter hos behandlingsnaive patienter (herunder optrappingsfasen med en formulering med umiddelbar frigivelse) i det kliniske studie 1100.1486 (VERxVE) var udslæt, kvalme, leverfunktionstest uden for normalområdet, hovedpine, træthed, hepatitis, abdominalsmerter, diarré og pyreksi. Der er ingen nye bivirkninger for Viramune depottabletter, som ikke tidligere er blevet identificeret for Viramune 200 mg tabletter og oral suspension.

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

Sammendrag af bivirkninger

Følgende bivirkninger, som kan være forårsaget af Viramune depottabletter, er tidligere blevet rapporteret. De anførte frekvenser er baseret på incidensrater for bivirkninger observeret hos patienter, der fik Viramune med umiddelbar frigivelse (optrappingsfase, tabel 1) henholdsvis Viramune

depottabletter (randomiseret /vedligeholdelse, tabel 2) i det kliniske studie 1100.1486, hvor 1.068 patienter blev behandlet med Viramune og tenofovir/emtricitabin som tillæggsbehandling

Hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Optrappingsfase med Viramune med umiddelbar frigivelse

Blod- og lymfesystem

Ikke almindelig: Granulocytopeni
Sjælden: Anæmi

Immunsystemet

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

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, kvalme, diarré
Ikke almindelig: Opkastning

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal)
Sjælden : Hepatitis (inklusive svær og livstruende hepatotoksicitet)(0,09 %)

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt (6,7 %)
Ikke almindelig: Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være letal) (0,2 %), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Ledsmarter, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Træthed, pyreksi

Undersøgelser

Ikke almindelig: Leverfunktionstest uden for normalområdet (forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), nedsat fosfor i blodet, øget blodtryk

Tabel 2: Vedligeholdelsesfase med Viramune depottabletter

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi, granulocytopeni

Immunsystemet

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

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, kvalme, opkastning, diarré

Lever og galdeveje

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

Ikke almindelig: Gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal)

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt (5,7 %)

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Ledsmarter, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Træthed

Ikke almindelig: Pyreksi

Undersøgelser

Almindelig: Leverfunktionstest uden for normalområdet (forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjede transaminaser, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet hepatisk enzym, hypertransaminasæmi), nedsat fosfor i blodet, øget blodtryk

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i andre nevirapin undersøgelser eller ved postmarketing overvågning, men er ikke observeret i det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486. Granulocytopeni, lægemiddelreaktion med systemiske symptomer, anafylaktisk reaktion, gulsot, fulminant hepatitis (som kan være letal), urticaria, nedsat fosfor i blodet og øget blodtryk forekom ikke under optrappingsfasen med Viramune med øjeblikkelig udløsning i studie 1100.1486. Derfor blev hyppigheden estimeret statistisk ud fra det totale antal patienter, der blev behandlet med hurtigt udløst nevirapin i optrappingsfasen af det randomiserede, kontrollerede kliniske studie 1100.1486 (n = 1.068)

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

Metaboliske parametre

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

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

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er

også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

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

Hud og subkutant væv

Den almindeligste kliniske toksicitet ved nevirapin er udslæt. Udslæt er ofte lette til moderate, makulopapuløse erytematøse hududslæt med eller uden kløe, lokaliseret til truncus, ansigt og ekstremiteterne. Overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion, angioødem og urticaria) er blevet rapporteret. Udslæt opstår selvstændigt som lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner, karakteriseret ved symptomer, såsom feber, ledsmerter, muskelsmerter og lymfeknudesvulster sammen organpåvirkning, såsom hepatitis, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunktion.

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

I studie 1100.1486 (VERxVE) med antiretroviralnaive patienter var optrapningsdosis af Viramune 200 mg én gang dagligt i 14 dage (n = 1068), hvorefter patienterne blev randomiseret til enten Viramune 200 mg tabletter to gange dagligt eller Viramune 400 mg i depotform én gang dagligt. Alle patienter fik desuden tenofovir + emtricitabin. Sikkerhedsdata omfattede alle patientbesøg indtil det tidspunkt, hvor den sidste patient fuldførte 144 uger i studiet. Dette omfatter også sikkerhedsdata for patientbesøg efter-uge 144 i *open-label* forlængelsen (hvor patienter fra begge behandlingsgrupper, der gennemførte den 144 uger blinde fase, kunne deltage). Hos 1,1 % af patienterne i optrapningsfasen med Viramune 200 mg opstod der svært eller livstruende udslæt, der blev betragtet som nevirapin-relateret. Hos 1,4 % og 0,2 % af de grupper, der fik henholdsvis Viramune 200 mg og Viramune i depotform i randomiseringsfasen, opstod der svært udslæt. Der blev ikke rapporteret nogle livstruende (grad 4) udslæt relateret til Viramune under randomiseringsfasen.. Seks tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom blev indberettet; alle, undtagen ét, indtraf inden for de første 30 dage af nevirapin-behandlingen.

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

Hepatobiliært

De hyppigst forekommende laboratorietest abnormiteter er forhøjede leverfunktionstests (LFT), inkl. ALAT, ASAT, GGT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk forhøjet GGT-niveau er hyppigst. Tilfælde af gulsot er blevet rapporteret. Tilfælde af hepatitis (alvorlig og livstruende hepatotoksicitet, inkl. letal fulminant hepatitis) er blevet rapporteret for patienter behandlet med nevirapin. Den bedste forudsigelse for et alvorligt levertilfælde var forhøjet leverfunktionstest ved baseline. De første 18 uger af behandlingen er en kritisk periode, som kræver tæt monitorering (se pkt. 4.4).

I studie 1100.1486 (VERxVE) med behandlingsnaive patienter var optrapningsdosis af Viramune 200 mg tabletter én gang dagligt i 14 dage, hvorefter patienterne blev randomiseret til enten Viramune 200 mg tabletter to gange dagligt eller Viramune 400 mg depottabletter én gang dagligt. Alle patienter fik desuden tenofovir + emtricitabin. Inklusionskriteriet for CD4+-celletallet var < 250 celler/mm³ for

kvinder og < 400 celler/mm³ for mænd. Prospektivt blev indsamlet data om potentielle symptomer på hepatiske hændelser. Ved alle patientbesøg frem til sidste patient fuldførte uge 144 blev der foretaget bivirkningsregistrering. Incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser i optrappingsfasen med Viramune 200 mg tabletter var 0,5 %. Efter optrappingsperioden var incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser 2,4 % i gruppen, der fik Viramune 200 mg, og 1,6 % i gruppen, der fik Viramune i depotform. Samlet set var incidensen af symptomatiske hepatiske hændelser blandt mænd og kvinder, der var inkluderet i VERxVE, ens.

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

Pædiatrisk population

På baggrund af erfaring fra kliniske studier med Viramune 200 mg tabletter og oral suspension med 361 pædiatriske patienter, hvor hovedparten fik kombinationsbehandling med ZDV og/eller ddl, er de bivirkninger, som hyppigst er relateret til nevirapin, tilsvarende dem, som er set hos voksne. Granulocytopeni sås oftere hos børn. I et åbent, klinisk studie (ACTG 180) blev granulocytopeni vurderet som lægemiddelrelateret hos 5/37 (13,5 %) af patienterne. I ACTG 245, et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, var forekomsten af alvorlig, lægemiddelrelateret granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerede tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller Stevens-Johnsons/toksisk epidermal nekrolyse overgangssyndrom er blevet rapporteret hos denne befolkningsgruppe.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering af nevirapin. Tilfælde af overdosering med Viramune 200 mg tabletter efter indtagelse af doser mellem 800-6.000 mg/dag i op til 15 dage har været rapporteret. Patienter har oplevet ødemer, erythema nodosum, træthed, feber, hovedpine, søvnmangel, kvalme, lungeinfiltrater, udslæt, svimmelhed, opkastninger, stigning i transaminaser og vægttab. Alle disse hændelser fortog sig efter ophør af nevirapin.

Pædiatrisk population

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin har en gennemsnitlig EC₅₀-værdi (koncentration for 50 % hæmmet) på 63 nM mod et panel af gruppe M hiv-1 isolater fra typerne A, B, C, D, F, G og H, og de cirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF replikeret i humane embryonale nyre 293-celler. I et panel med 2.923 altovervejende undergruppe B hiv-1 kliniske isolater var den gennemsnitlige EC₅₀-værdi 90 nM. Tilsvarende EC₅₀-værdier er opnået, når den antivirale aktivitet af nevirapin bliver målt i perifere mononukleære blodceller, monocytderiverede makrofager eller lymfoblastoide cellerækker. Nevirapin havde ingen antiviral aktivitet i cellekulturer mod isolater fra gruppe O hiv-1 eller hiv-2.

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

Resistens

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

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

På isolater fra de 86 antiretroviralnaive patienter, der udgik af VERxVE-studiet (1100.1486) på grund af virologisk svigt (rebound, delvist respons), eller en bivirkning, eller forbigående øget virusbelastning i løbet af studiet, blev der foretaget genotypeanalyse. Analysen af disse prøver fra patienter, der fik Viramune 200 mg tabletter to gange dagligt eller Viramune depottabletter én gang dagligt i kombination med tenofovir og emtricitabin, viste, at isolater fra 50 patienter indeholdt resistensmutationer forventeligt fra et nevirapin-baseret regime. Af disse 50 patienter udviklede 28 resistens over for efavirenz, og 39 udviklede resistens over for etravirin (den hyppigst opståede resistensmutation var Y181C). Der var ingen forskelle i forhold til doseringsform (200 mg tabletter to gange dagligt eller depotform én gang dagligt).

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

Krydsresistens

In vitro er der set hurtig udvikling af hiv-stammer, som er krydsresistente over for NNRT-hæmmere. I tilfælde af virologisk svigt ved nevirapin-behandling kan der efterfølgende forventes krydsresistens til efavirenz. Afhængig af resultater fra resistenstestning kan et regime med etravirin formentlig anvendes. Krydsresistens mellem nevirapin og enten hiv-proteasehæmmere, hiv-integrasehæmmere eller hiv-entryhæmmere er usandsynlig, fordi de involverede enzymlål er forskellige. På samme måde er potentialet for krydsresistens mellem nevirapin og NRT-hæmmere lille, idet molekylerne har forskellige bindingssteder for revers transkriptase.

Kliniske resultater

Viramune er blevet evalueret i både behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter.

Kliniske studier med depottabletter

Den kliniske virkning af Viramune depottabletter er baseret på 48 ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, dobbeltdummy-, fase III-studie (VERxVE – studie 1100.1486) med behandlingsnaive patienter og 24 ugers data fra et randomiseret, åben-label studie hos patienter, der er overgået fra to gange dagligt Viramune 200 mg tabletter til én gang dagligt Viramune depottabletter (TRANxITION - studie 1100.1526).

Behandlingsnaive patienter

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

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

	Viramune 200 mg n = 508*	Viramune i depotform n = 505
Køn		
- Mænd	85 %	85 %
- Kvinder	15 %	15 %
Race		
- Hvid	74 %	77 %
- Farvet	22 %	19 %
- Asiatisk	3 %	3 %
- Andet**	1 %	2 %
Region		
- Nordamerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latinamerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
Plasma-hiv-1-rna ($\log_{10}$-kopier/ml) ved baseline		
- Gennemsnit (standardafvigelse)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100.000	66 %	67 %
- > 100.000	34 %	33 %
CD4+-tælling (celler/mm³) ved baseline		
- Gennemsnit (standardafvigelse)	228 (86)	230 (81)
Hiv-1-undertype		
- B	71 %	75 %
- Ikke-B	29 %	24 %

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

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

I tabel 2 vises 48 ugers-resultaterne fra VERxVE-studiet (1100.1486). Disse resultater omfatter alle patienter randomiseret efter 14 dages optrappingsperiode med Viramune 200 mg tabletter, og som fik mindst én dosis blindet lægemiddel.

Tabel 2: Resultater i uge 48 i studie 1100.1486*

	Viramune 200 mg n = 506	Viramune i depotform n = 505
Virologisk responder (hiv-1-rna < 50 kopier/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologisk svigt	5,9 %	3,2 %
- Ikke på noget tidspunkt undertrykt til og med uge 48	2,6 %	1,0 %
- Rebound	3,4 %	2,2 %
Fik seponeret lægemidlet før uge 48	18,2 %	15,8 %
- Død	0,6 %	0,2 %
- Uønskede hændelser	8,3 %	6,3 %
- Andet**	9,3 %	9,4 %

* Omfatter patienter, der efter randomisering fik mindst én dosis blindet lægemiddel. Patienter udgået under optrappingsperioden, er ikke inkluderet.

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

Efter uge 48 var den gennemsnitlige ændring i CD4+-celletallet i forhold til baseline, på henholdsvis 184 celler/mm³ og 197 celler/mm³ for de, der fik Viramune 200 mg, og de, der fik Viramune i depotform.

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

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

	Antal med respons/samlet antal (%)		Forskel i % (95 % konfidensinterval)
	Viramune tabletter 200 mg	Viramune i depotform	
Baseline-hiv-1-virus-belastningsstratum (kopier/ml)			
- ≤ 100.000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7; 12,6)
- > 100.000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6; 11,1)
Total	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1; 10,0)**

* Omfatter patienter, der efter randomisering fik mindst én dosis blindet lægemiddel. Patienter udgået af behandlingen under optrappingsperioden, er ikke inkluderet.

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

Den samlede procentdel af behandlingsrespondenter set i studie 1100.1486 (herunder optrappingsfasen) uanset formulering, er 793/1.068 = 74,3 %. Inkluderet i 1.068 er 55 patienter, der stoppede behandlingen i optrappingsfasen, og to randomiserede patienter, som aldrig blev behandlet med randomiseringsdosen. Tallet 793 er antallet af behandlings-respondenter efter uge 48 (384 fik Viramune 200 mg tabletter, og 409 fik Viramune depottabletter).

Lipider, ændring i forhold til baseline

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

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

	Viramune 200 mg			Viramune i depotform		
	Baseline (gennemsnit) n = 503	Uge 48 (gennemsnit) n = 407	Ændring i procent-point* n = 406	Baseline (gennemsnit) n = 505	Uge 48 (gennemsnit) n = 419	Ændring i procent-point* n = 419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Total kolesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Total kolesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglycerider (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

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

Patienter, der skifter fra Viramune 200 mg tabletter til Viramune depottabletter

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

24 uger efter randomisering til TRANxITION-studiet havde 92,6 % og 93,6 % af de patienter, der fik enten Viramune 200 mg to gange dagligt eller Viramune 400 mg i depotform én gang dagligt, fortsat hiv-1-rna < 50 kopier/ml.

Pædiatrisk population

Resultatet af et 48-ugers sydafrikansk studie BI1100.1368 bekræftede, at i patientgrupperne doseret med 4 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var dosis veltolereret og effektiv i behandlingen af antiretrovirale pædiatriske patienter. I uge 48 blev der set en markant forbedring i CD4⁺-celleprocenten hos begge doseringsgrupper. Desuden var begge doseringsregimer effektive til at nedsætte viral belastningen. I dette 48-ugers studie var der ingen uventede bivirkninger i nogen af doseringsgrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

I et flerdosis-farmakokinetisk studie (studie 1100.1489) undersøges farmakokinetikken ved Viramune i depotform hos 24 hiv-1-inficerede patienter, der skiftede fra kronisk behandling med Viramune 200 mg til Viramune i depotform. Nevirapins $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{\text{min},ss}$ målt efter 19 dages fastende dosering af Viramune 400 mg depottabletter én gang dagligt, var henholdsvis ca. 80 % og 90 % af $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{\text{min},ss}$ målt ved dosering af Viramune 200 mg tabletter to gange dagligt. Den geometriske middelværdi for nevirapin $C_{\text{min},ss}$ var 2.770 ng/ml.

Ved dosering af Viramune i depotform sammen med et måltid med højt fedtindhold, var $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{\text{min},ss}$ for nevirapin henholdsvis ca. 94 % og 98 % af $AUC_{0-24,ss}$ og $C_{\text{min},ss}$, i forhold til patienter, der fik Viramune 200 mg tabletter. Forskellen i nevirapins farmakokinetik, når Viramune depottabletter

indgives fastende over for ikke-fastende, betragtes ikke som klinisk relevant. Viramune depottabletter kan tages sammen med eller uden mad.

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

Fordeling

Nevirapin er lipofilt og er essentielt ikke-ioniseret ved fysiologisk pH. Efter intravenøs administration hos raske voksne er fordelingsvolumen (V_{dss}) af nevirapin $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hvilket indikerer, at nevirapin fordeler sig bredt hos mennesket. Nevirapin passerer hurtigt placenta og spores i modermælk. Nevirapin er ca. 60 % bundet til plasmaproteiner i plasmakoncentrationsområdet 1-10 µg/ml. Nevirapinkoncentrationen i human cerebrospinalvæske ($n = 6$) er 45 % (± 5 %) af koncentrationen i plasma; denne ratio er tilnærmelsesvis lig med fraktionen, som ikke er bundet til plasmaprotein.

Biotransformation og elimination

I humane *in vivo* studier og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist, at nevirapin i høj grad biotransformeres via cytokrom P450 (oxidativ) metabolisme til adskillige hydroxylerede metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer, at oxidativ metabolisme af nevirapin er medieret primært af cytokrom P450 isozymer fra CYP3A-familien, selvom andre isozymer kan have en sekundær rolle. I et masse-balance/ekskretionsstudie med 8 raske, frivillige, mandlige forsøgspersoner, som blev behandlet indtil steady state med nevirapin 200 mg 2 gange dagligt efterfulgt af en enkelt dosis på 50 mg af ^{14}C -nevirapin blev tilnærmelsesvis $91,4 \pm 10,5$ % af den radioaktivt mærkede dosis genfundet: I urinen ($81,3 \pm 11,1$ %) hvilket repræsenterer den primære ekskretionsvej sammenlignet med fæces ($10,1 \pm 1,5$ %). Mere end 80 % af radioaktiviteten i urinen består af glucuronid konjugater af hydroxylerede metabolitter. Cytokrom P450- metabolismen, glucuronide konjugater og den urinære ekskretion af glucuronide metabolitter repræsenterer således den primære rute for nevirapins biotransformation og elimination hos mennesket. Kun en lille fraktion (< 5 %) af radioaktiviteten i urinen (repræsenterende < 3 % af den totale dosis) består af det oprindelige stof; derfor spiller den renale ekskretion en mindre rolle i eliminationen af det oprindelige stof.

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

Nedsat nyrefunktion

Enkeltdosis farmakokinetik for nevirapin med umiddelbar frigivelse er blevet sammenlignet mellem 23 patienter med enten let ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min, moderat ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) eller dialysekrævende end-stage nyresygdom (ESRD), og 8 patienter med normal nyrefunktion ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Nedsat nyrefunktion (let, moderat og svær) resulterede ikke signifikant i nevirapins farmakokinitik. Hos patienter med dialysekrævende ESRD, fandt man en 43,5 % reduktion af nevirapins AUC over en afprøvningsperiode på 1 uge. Der var også akkumulering af nevirapin-hydroxy-metabolitter i plasma. Resultatet tyder på, at ved hos voksne at supplere nevirapinbehandlingen med en ekstra dosis af en 200 mg tablet efter hver dialysebehandling kan effekten af dialyse på nevirapin-clearance afhjælpes. Ellers kræver patienter med $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min ikke justering i nevirapindoseringen. Hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, som aktuelt er i dialysebehandling, anbefales det, at patienterne får en yderligere dosis på 50 % af døgndosis af Viramune oral suspension eller 200 mg tablet efter hver dialysebehandling, hvilket skulle afhjælpe effekten af dialyse på nevirapin-clearance. Viramune depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og Viramune tabletter bør benyttes.

Nedsat leverfunktion

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

let (n = 17; Ishak Score 1-2),
moderat (n = 20; Ishak Score 3-4),
eller alvorlig (n = 9; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A i 8 patienter, score for 1 Child-Pugh er ikke tilgængelig) leverfibrose, som målestok for hepatisk dysfunktion.

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

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

I et enkeltdosis farmakokinetisk studie med Viramune 200 mg tabletter af hiv-negative patienter med mild til moderat hepatisk dysfunktion (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), blev der set en signifikant forøgelse af nevirapin-AUC hos en Child-Pugh B patient med ascites. Dette antyder, at patienter med forværring af den hepatiske funktion og ascites risikerer akkumulering af nevirapin i den systemiske cirkulation. Fordi nevirapin fremkalder sin egen metabolisme ved multipel dosering, viser dette enkeltdosis studie ikke nødvendigvis den påvirkning af leveren, som ses ved multipel dosering (se pkt. 4.4). Viramune depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og Viramune tabletter bør benyttes.

Køn

Det multinationale 2NN-studie med Viramune 200 mg indeholdt et farmakokinetisk substudie med 1.077 patienter, hvoraf de 391 var kvinder. De kvindelige patienter viste en 13,8 % lavere clearance af nevirapin end de mandlige patienter. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant. Eftersom hverken legemsvægt eller Body Mass Index (BMI) havde indflydelse på clearance af nevirapin, kan forskellen mellem kønnene ikke forklares med kropsstørrelse.

Indvirkningen af køn på farmakokinetikken for Viramune i depotform blev undersøgt i studie 1100.1486. Der er en tendens til, at kvindelige patienter har højere (ca. 20-30 %) koncentration umiddelbart før næste dosis (trough-koncentrationer) i behandlingsgruppen med Viramune depottabletter såvel som i behandlingsgruppen med Viramune med umiddelbar frigivelse.

Ældre

Nevirapins farmakokinetik hos hiv-1-inficerede voksne synes ikke at ændres med alderen (i intervallet 18-68 år). Nevirapin er ikke specifikt blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Farvede patienter (n = 80/gruppe) i studie 1100.1486 havde ca. 30 % højere trough-koncentrationer end kaukasiske patienter (250-325 patienter/gruppe) med Viramune 200 mg såvel som med Viramune depottabletter over 48 ugers behandling med 400 mg/dag.

Pædiatrisk population

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

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

Den samlede analyse af Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)'s protokoller 245, 356, 366, 377 og 403 tillod evaluering af pædiatriske patienter yngre end 3 måneder (n = 17) i disse PACTG

studier. Plasmakoncentrationen af nevirapin var inden for det område, som er set hos voksne og den resterende pædiatriske population, men var mere variable i mellem patienterne, især dem på to måneder.

I studie 1100.1518. undersøgte farmakokinetikken for Viramune i depotform i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, hos 85 patienter (3 til < 18 år), som fik vægt- eller legemsoverfladearealjusteret Viramune 200 mg i mindst 18 uger og skiftede derefter over til Viramune depottabletter (2 × 100 mg, 3 × 100 mg eller 1 × 400 mg én gang dagligt) i 10 dage. Den geometriske middelværdi ratio for Viramune i depotform i forhold til Viramune 200 mg var ~90 % for $C_{min,ss}$ og for AUC_{ss} med 90 % konfidensintervaller inden for 80 %-125 %; ratio for $C_{max,ss}$ var lavere og konsistent med én gang dagligt depotdoseringsform. Geometriske middelværdier for trough-dosiskoncentrationer af Viramune i depotform ved steady state i plasma var henholdsvis 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml og 5.350 ng/ml i aldersgrupperne 3 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år. Samlet set var eksponeringen hos børn den samme som hos voksne, der fik Viramune i depotform i henhold til studie 1100.1486.

Enkeltdosis-, parallelgruppe-, biotilgængelighedsstudier (studie 1100.1517 og 1100.1531) viste, at Viramune 50 mg og 100 mg depottabletter havde depotkarakteristika for forlænget absorptionstid og lavere maksimalkoncentrationer i lighed med, hvad der blev fundet ved sammenligning mellem 400 mg depottabletten og Viramune 200 mg tablettens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt genotoksicitet. I carcinogenicitetsstudier, øger nevirapin hepatiske tumorer i rotter og mus. Disse fund er højst sandsynligt relateret til, at nevirapin er en stærk inducer af leverenzymen, og ikke tegn på genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactose (som monohydrat)
Hypromellose
Jernoxid, gul
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

HDPE-beholder: Anvendes senest 2 måneder efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Vedligeholdelsespakning:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blister. Æsker indeholdende 30 eller 90 depottabletter eller

HDPE-beholder (high density polyethylen) med plastiklåg og folieforsegling. Beholderen indeholder 30 depottabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 1998
Dato for seneste fornyelse: 20. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Viramune 200 mg tabletter

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrig

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension og Viramune 400 mg depottabletter

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ ÆSKE TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 200 mg tabletter
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tablet indeholder 200 mg nevirapin (vandfri)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Indeholder lactose (se indlægssedlen for mere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter
120 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viramune 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ ÆSKE TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 200 mg tabletter
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tablet indeholder 200 mg nevirapin (vandfri)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Indeholder lactose (se indlægssedlen for mere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Startpakning indeholdende 14 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viramune 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viramune 200 mg tabletter
nevirapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ ÆSKE TIL FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml oral suspension indeholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Indeholder saccharose, sorbitol, methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat (se indlægssedlen for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 ml oral suspension

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Omrystes let før brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Bør anvendes inden 6 måneder efter flasken er åbnet

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Viramune 50 mg/5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml oral suspension indeholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Indeholder saccharose, sorbitol, methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat (se indlægssedlen for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 ml oral suspension

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Omrystes let før brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Bør anvendes inden 6 måneder efter flasken er åbnet

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ ÆSKE TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Indeholder lactose (se indlægssedlen for mere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Én gang dagligt
Sluges hele. Må ikke tygges, deles eller knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden 2 måneder efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Viramune 400 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Én gang dagligt
Sluges hele. Må ikke tygges, deles eller knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden 2 måneder efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/055/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ ÆSKE TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter
nevirapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depottablet indeholder 400 mg nevirapin (vandfri).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Indeholder lactose (se indlægssedlen for mere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Én gang dagligt
Sluges hele. Må ikke tygges, deles eller knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Viramune 400 mg depottabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viramune 400 mg depottabletter
nevirapin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Viramune 200 mg tabletter nevirapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune
3. Sådan skal du tage Viramune
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Viramune tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes antiretrovirale lægemidler. De bruges i behandlingen af hiv-1 (human immundefekt virussygdom) infektion.

Det aktive stof i Viramune er nevirapin. Nevirapin tilhører en gruppe af anti-hiv-lægemidler kaldet non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRT-hæmmere). Revers transkriptase er et enzym, som hiv har brug for for at kunne formere sig. Viramune hjælper med at kontrollere hiv-1-infektion ved at forhindre enzymet i at arbejde.

Viramune bruges til behandling af hiv-1-smittede voksne, unge og børn i alle aldre.

Du skal tage Viramune sammen med andre antiretrovirale hiv-lægemidler. Din læge vil ordinere den kombination, som er bedst for dig.

Hvis Viramune er ordineret til dit barn, så bemærk, at denne information er beregnet til dit barn, og du skal erstatte "du" med "dit barn".

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune

Tag ikke Viramune

- hvis du er allergisk over for nevirapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viramune (angivet i punkt 6).
- hvis du tidligere har taget Viramune og måtte stoppe behandlingen, fordi du har fået:
 - alvorligt hududslæt
 - hududslæt og samtidig har andre symptomer som
 - feber
 - blæredannelse
 - sår i munden
 - øjenbetændelse
 - hævelse i ansigtet
 - generel hævelse

- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- mavesmerter
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske)
- leverbetændelse (hepatitis)
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du tidligere har været nødt til at stoppe behandling med Viramune på grund af ændringer i din leverfunktion
- hvis du tager naturmedicin, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Dette naturlægemiddel kan medføre, at Viramune ikke virker optimalt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viramune.

I de første 18 uger, hvor du er i behandling med Viramune, er det meget vigtigt, at du og din læge holder øje med, om der er tegn på leverskader eller hududslæt. Sådanne reaktioner kan blive alvorlige og endog livstruende. Der er størst risiko for sådanne reaktioner i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får alvorlige hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner som kan forekomme i form af hududslæt), samtidig med andre bivirkninger såsom

- feber
- blæredannelse
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- eller mavesmerter

SKAL DU STRAKS STOPPE MED AT TAGE VIRAMUNE OG STRAKS KONTAKTE din læge, da sådanne bivirkninger kan være livstruende eller medføre døden. Hvis du nogensinde får udslæt i mild grad uden nogle af de andre bivirkninger, skal du straks informere lægen om det. Lægen vil råde dig med hensyn til, om du skal stoppe Viramune-behandlingen.

Hvis du får symptomer, som kan tyde på, at leveren har taget skade såsom

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- gulsot (huden bliver gul)
- mavesmerter

skal du stoppe med at tage Viramune og straks kontakte lægen.

Hvis du får alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhedsreaktioner under behandling med Viramune, må du ALDRIG tage Viramune igen, medmindre det er ordineret af lægen. Du bør tage den dosis, som er foreskrevet af lægen. Det er især vigtigt i den første 14 dages periode (se flere informationer under *Sådan skal du tage Viramune.*)

Følgende patientgrupper har en forhøjet risiko for at udvikle leverskader:

- kvinder
- patienter, der er smittet med hepatitis B eller hepatitis C
- patienter med unormale leverfunktionsværdier
- tidligere ubehandlede patienter, der har forhøjede CD4+-celletal ved starten af behandling med Viramune (kvinder med over 250 celler/mm³, mænd med over 400 celler/mm³)

- tidligere behandlede patienter med påviselig hiv-1-virusbelastning i plasma og forhøjede CD4+-celletal ved behandlingsstart med Viramune (kvinder mere end 250 celler/mm³, mænd mere end 400 celler/mm³)

Hos nogle patienter med fremskreden hiv infektion (aids), som tidligere har haft opportunistisk infektion (sygdom, der tyder på aids), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Ændringer af fordelingen af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som modtager antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt din læge, hvis du opdager ændringer i kropsfedt (se under punkt 4 ”Bivirkninger”).

Nogle patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af blodmangel til knoglerne). Risikofaktorer for udvikling af denne sygdom er blandt mange: Længden af den tidsperiode, hvor du er blevet behandlet med flere antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højt BMI (body-mass-index). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Hvis du får nevirapin og zidovudin samtidigt, kan det blive aktuelt, at lægen kontrollerer dine hvide blodlegemer.

Tag ikke Viramune hvis du er blevet udsat for hiv, med mindre du er blevet diagnosticeret med hiv, og lægen har foreskrevet det.

Prednison bør ikke anvendes til behandling af udslæt forårsaget af Viramune.

Hvis du bruger p-piller eller andre hormonelle præventionsmetoder under behandling med Viramune, bør du samtidig bruge kondom for at beskytte mod graviditet og overførsel af smitte.

Hvis du bruger post-menopausal hormonbehandling, skal du spørge din læge til råds, før du tager Viramune.

Hvis du tager eller får ordineret rifampicin til behandling af tuberkulose, skal du tale med din læge, før du tager Viramune.

Børn og unge

Viramune tabletter kan tages:

- af unge på 16 år eller ældre
- unge under 16 år, som
 - vejer 50 kg eller mere
 - eller har et legemsoverfladeareal på over 1,25 m².

Til mindre børn findes en oral suspension (flydende form).

Brug af andre lægemidler sammen med Viramune

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl lægen om al anden medicin, du tager, før du begynder at tage Viramune. Begrundelsen er, at lægen muligvis bliver nødt til at kontrollere, at den anden medicin stadig virker, som den skal, og evt. ændre på doseringen. Du bør nøje læse indlægssedlerne for de andre typer hiv-medicin, som du skal tage i kombination med Viramune.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager eller for nylig har taget:

- perikon (*Hypericum perforatum*, naturlægemiddel til behandling af depression)
- rifampicin (mod tuberkulose)
- rifabutin (mod tuberkulose)
- makrolider som clarithromycin (antibiotika)
- flucanazol (mod svampeinfektion)
- ketaconazol (mod svampeinfektion)
- itraconazol (mod svampeinfektion)
- metadon (substitut for heroin eller andre opiatier)
- warfarin (antikoagulant-blodfortyndende)
- hormonale antikonceptionsmidler, f.eks. p-piller
- atazanavir (mod hiv-infektion)
- lopinavir/ritonavir (mod hiv-infektion)
- fosamprenavir (mod hiv-infektion)
- efavirenz (mod hiv-infektion)
- etravirin (mod hiv-infektion)
- rilpivirin (mod hiv-infektion)
- zidovudin (mod hiv-infektion)
- elvitegravir/cobicistat (mod hiv-infektion)

Din læge vil nøje kontrollere virkningen af Viramune og den nævnte medicin ovenfor, hvis du bliver behandlet med flere slags medicin på samme tid.

Hvis du er i dialysebehandling, vil din læge muligvis justere dosis af Viramune. Årsagen er, at Viramune i en vis udstrækning kan fjernes fra blodet under dialysen.

Brug af Viramune sammen med mad og drikke

Du kan tage Viramune sammen med mad og drikke eller uden mad og drikke.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive træt, når du tager Viramune, og du skal derfor udvise forsigtighed ved bilkørsel, og når du bruger værktøj eller arbejder med maskiner. Hvis du oplever, at du bliver træt, skal du undgå at foretage dig ting, der kan være farlige, såsom bilkørsel eller brug af værktøj eller maskiner.

Viramune indeholder lactose og natrium

Viramune tabletter indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Viramune tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natrium-frie.

3. Sådan skal du tage Viramune

Du må ikke tage Viramune som den eneste behandling. Du skal tage det med mindst to andre slags antiretrovirale lægemidler. Din læge vil ordinere de lægemidler, som er bedst for dig.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis:

Den sædvanlige dosis er 1 tablet på 200 mg hver dag i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfase). Efter 14 dage er dosis normalt 1 tablet på 200 mg 2 gange daglig.

Det er meget vigtigt, at du kun tager 1 Viramune tablet om dagen i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfasen). Hvis du får nogen form for udslæt i denne periode, må du ikke øge dosis, men skal kontakte din læge i stedet.

Det har vist sig, at en 14-dages optrappingsperiode mindsker risikoen for hududslæt.

Da Viramune altid skal tages sammen med andre hiv-antiretrovirale lægemidler, bør du nøje følge instruktionerne for de andre lægemidler. Du bør også læse indlægssedlerne for disse.

Viramune kan også fås i flydende form som oral suspension. Denne formulering er særligt egnet:

- hvis du har besvær med at sluge tabletter
- eller du er et barn, der vejer mindre end 50 kg
- eller du er et barn med et legemsoverfladeareal på mindre end 1,25 m² (din læge kan beregne dit legemsoverfladeareal).

Du skal fortsætte behandlingen med Viramune så længe, som din læge har foreskrevet.

Som forklaret under "*Advarsler og forsigtighedsregler*" så vil din læge følge dig ved at få undersøgt leverfunktionen eller undersøge dig for bivirkninger såsom hududslæt. Afhængig af resultaterne beslutter lægen, om du skal fortsætte eller afbryde behandlingen. Beslutningen kan også blive, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis.

Viramune tabletter skal sluges. Tabletterne må ikke tygges. Viramune kan tages både sammen med mad og alene.

Hvis du har taget for meget Viramune

Tag ikke mere Viramune, end lægen har foreskrevet, og som er beskrevet i denne indlægsseddel. Der er på nuværende tidspunkt kun få oplysninger om virkningerne af Viramune ved overdosering. Konsulter lægen, hvis du har taget mere Viramune, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Viramune

Undgå at springe en dosis over. Hvis du inden for 8 timer opdager, at du har glemt en dosis, så tag den glemte dosis straks. Hvis der er gået mere end 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Viramune

Når man tager alle doser på det rigtige tidspunkt,

- så øger det i høj grad effekten af kombinationsbehandlingen
- mindsker det risikoen for at hiv-infektionen bliver resistent over for den antiretrovirale behandling.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Viramune-tabletter korrekt som anført ovenfor, medmindre din læge anbefaler dig at stoppe.

Hvis du afbryder behandlingen med Viramune i mere end 7 dage, vil din læge råde dig til at starte igen med en 14 dages ”optrappingsfase” (som beskrevet ovenfor), før du igen går over til behandling 2 gange daglig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om..

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede koncentrationer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse forandringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som nævnt i ”Advarsler og forsigtighedsregler” så er de mest alvorlige bivirkninger ved Viramune alvorlige og livstruende hudreaktioner og alvorlige leverskader. Disse reaktioner opstår primært i de første 18 uger af behandlingen med Viramune. Det er derfor en vigtig periode, hvor det kræves, at du følges nøje af din læge.

Hvis du på noget tidspunkt observerer nogen form for hududslæt, skal du omgående informere din læge.

Når der kommer et hududslæt, er det normalt mildt til moderat. Hos nogle patienter kan et hududslæt, der viser sig som blærer på huden, være alvorligt og livstruende (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og dødsfald har fundet sted. De fleste tilfælde af både alvorligt hududslæt og mildt/moderat hududslæt opstår i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får udslæt og du føler dig syg, så skal du stoppe behandlingen og konsultere din læge omgående.

Overfølsomhedsreaktioner (allergiske) kan forekomme. Sådanne reaktioner kan opstå i form af anafylaksi (en alvorlig form for allergisk reaktion) med symptomer som:

- udslæt
- hævelse i ansigtet
- vejtrækningsbesvær (bronkospasme – astmalignende gener)
- anafylaktisk shock

Overfølsomhedsreaktioner kan også forekomme som udslæt med andre bivirkninger såsom:

- feber
- blærer på huden
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- generel følelse af at være syg
- alvorlige problemer med lever eller nyrer (lever- eller nyresvigt).

Kontakt straks lægen hvis du får udslæt og en af de nævnte overfølsomhedsreaktionerne (allergiske reaktioner). Sådanne reaktioner kan være livstruende.

Unormal leverfunktion har været rapporteret ved behandling med Viramune. Dette inkluderer tilfælde af leverbetændelse (hepatitis), som kan opstå pludseligt og kraftigt (fulminant leverbetændelse) eller leversvigt, som begge kan være dødelige.

Informér din læge, hvis du oplever nogen af de følgende kliniske symptomer på leverskade

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- huden bliver gul (gulsot)
- mavesmerter.

Følgende bivirkninger er set hos patienter, der er behandlet med Viramune:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- udslæt

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- løs afføring (diarré)
- leverbetændelse (hepatitis)
- udmattelse
- feber
- leverfunktionsprøver uden for normalområdet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- allergisk reaktion karakteriseret ved udslæt, hævelse af ansigt, åndenød (sammensnøring af luftvejene) eller anafylaktisk shock
- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- gulsot (huden bliver gul)
- alvorlige og livstruende hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nældefeber
- væskedannelse under huden (angioødem)
- ledsmerter
- muskelsmerter (myalgi)
- nedsat phosphat i blodet
- forhøjet blodtryk

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- pludselig og alvorlig leverbetændelse (fulminant leverbetændelse)
- lægemiddelforårsaget udslæt (med eosinofili og systemiske symptomer)

Følgende tilfælde har også været rapporteret, når Viramune er blevet taget i kombination med andre retrovirale midler:

- fald i antal røde blodlegemer eller i blodplader
- betændelse i bugspytkirtlen
- nedsat eller abnorm følsomhed i huden

Disse tilfælde er normalt forbundet med andre antiretrovirale midler og må forventes at opstå, når Viramune tages i kombination med andre midler; det er dog usandsynligt, at disse tilfælde opstår på grund af behandling med Viramune.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Den reduktion i antallet af hvide blodlegemer (granulocytopeni), der kan forekomme, ses oftere hos børn. En reduktion af røde blodlegemer (anæmi), der kan være relateret til behandling med nevirapin, forekommer også hyppigere hos børn. Som ved symptomer på udslæt, bør du her informere din læge om enhver bivirkning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisteren efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Viramune indeholder:

- Aktivt stof: Nevirapin
- Øvrige indholdsstoffer:
 - mikrokrySTALLinsk cellulose,
 - lactose (som monohydrat),
 - povidon,
 - natriumstivelsesglycolat,
 - kolloid silica og
 - magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide, ovale, bikonvekse tabletter. Den ene side er mærket ”54.193”, med en markeringslinje mellem ”54” og ”193”. Den anden side er mærket med firmalogo. Formålet med markeringslinjen er ikke at kunne brække tabletten over.

Viramune tabletter er i blisterpakninger med 14, 60 eller 120 tabletter i hver æske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Viramune kan også fås som oral suspension

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

eller

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: information til brugeren

Viramune 50 mg/5 ml oral suspension nevirapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune
3. Sådan skal du tage Viramune
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Viramune tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes antiretrovirale lægemidler. De bruges i behandlingen af hiv-1 (human immundefekt virussygdom) infektion.

Det aktive stof i Viramune er nevirapin. Nevirapin tilhører en gruppe af anti-hiv-lægemidler kaldet non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI-hæmmere). Revers transkriptase er et enzym, som hiv har brug for for at kunne formere sig. Viramune hjælper med at kontrollere hiv-1-infektion ved at forhindre enzymet i at arbejde.

Viramune bruges til behandling af hiv-1-smittede voksne, unge og børn i alle aldre.

Du skal tage Viramune sammen med andre antiretrovirale hiv-lægemidler. Din læge vil ordinere den kombination, som er bedst for dig.

Hvis Viramune er ordineret til dit barn, så bemærk, at denne information er beregnet til dit barn, og du skal erstatte "du" med "dit barn".

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune

Tag ikke Viramune

- hvis du er allergisk over for nevirapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viramune (angivet i punkt 6).
- hvis du tidligere har taget Viramune og måtte stoppe behandlingen, fordi du har fået:
 - alvorligt hududslæt
 - hududslæt og samtidig har andre symptomer som
 - feber
 - blæredannelse
 - sår i munden
 - øjenbetændelse
 - hævelse i ansigtet

- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- mavesmerter
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske)
- leverbetændelse (hepatitis)
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du tidligere har været nødt til at stoppe behandling med Viramune på grund af ændringer i din leverfunktion
- hvis du tager naturmedicin, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Dette naturlægemiddel kan medføre, at Viramune ikke virker optimalt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viramune.

I de første 18 uger, hvor du er i behandling med Viramune, er det meget vigtigt, at du og din læge holder øje med, om der er tegn på leverskader eller hududslæt. Sådanne reaktioner kan blive alvorlige og endog livstruende. Der er størst risiko for sådanne reaktioner i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får alvorlige hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner som kan forekomme i form af hududslæt), samtidig med andre bivirkninger såsom

- feber
- blæredannelse
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- eller mavesmerter

SKAL DU STRAKS STOPPE MED AT TAGE VIRAMUNE, OG STRAKS KONTAKTE din læge, da sådanne bivirkninger kan være livstruende eller medføre døden. Hvis du nogensinde får udslæt i mild grad uden nogle af de andre bivirkninger, skal du straks informere lægen om det. Lægen vil råde dig med hensyn til, om du skal stoppe Viramune-behandlingen.

Hvis du får symptomer, som kan tyde på, at leveren har taget skade så som

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- gulsot (huden bliver gul)
- mavesmerter

skal du stoppe med at tage Viramune, og du skal straks kontakte lægen.

Hvis du får alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhedsreaktioner under behandling med Viramune må du ALDRIG tage Viramune igen, medmindre det er ordineret af lægen.

Du bør tage den dosis, som er foreskrevet af lægen. Det er især vigtigt i den første 14 dages periode (se flere informationer under *Sådan skal du tage Viramune*.)

Følgende patientgrupper har en forhøjet risiko for at udvikle leverskader:

- kvinder
- patienter, der er smittet med hepatitis B eller hepatitis C
- patienter med unormale leverfunktionsværdier
- tidligere ubehandlede patienter, der har forhøjede CD4+-celletal ved starten af behandling med Viramune (kvinder med over 250 celler/mm³, mænd med over 400 celler/mm³)

- tidligere behandlede patienter med påviselig hiv-1 plasma viral niveau og højere CD4+-celletal ved behandlingsstart med Viramune (kvinder mere end 250 celler/mm³, mænd mere end 400 celler/mm³)

Hos nogle patienter med fremskreden hiv infektion (aids), som tidligere har haft opportunistisk infektion (sygdom, der tyder på aids), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Ændringer af fordelingen af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som modtager antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt din læge, hvis du opdager ændringer i kropsfedt (se under punkt 4 ”Bivirkninger”).

Nogle patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom kaldet knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af blodmangel til knoglerne). Risikofaktorer for udvikling af denne sygdom er blandt mange: Længden af den tidsperiode, hvor du er blevet behandlet med flere antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt højt BMI (body-mass-index) Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig, er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Hvis du får nevirapin og zidovudin samtidigt, kan det blive aktuelt, at lægen kontrollerer dine hvide blodlegemer.

Tag ikke Viramune hvis du er blevet udsat for hiv, med mindre du er blevet diagnosticeret med hiv, og lægen har foreskrevet det.

Prednison bør ikke anvendes til behandling af udslæt forårsaget af Viramune.

Hvis du bruger p-piller eller andre hormonelle præventionsmetoder under behandling med Viramune, bør du samtidig bruge kondom for at beskytte mod graviditet og overførsel af smitte.

Hvis du bruger post-menopausal hormonbehandling, skal du spørge din læge til råds, før du tager Viramune.

Hvis du tager eller får ordineret rifampicin til behandling af tuberkulose, skal du tale med din læge, før du tager Viramune.

Børn og unge

Viramune oral suspension kan tages af børn i alle aldre. Følg altid den anvisning, som barnets læge har givet. Viramune kan også fås som tabletter. Viramune tabletter kan tages:

- af unge på 16 år eller ældre
- unge under 16 år, som
 - vejer 50 kg eller mere
 - eller har et legemsoverfladeareal på over 1,25 m².

Brug af andre lægemidler sammen med Viramune

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Fortæl lægen om al anden medicin, du tager, før du begynder at tage Viramune.

Begrundelsen er, at lægen muligvis bliver nødt til at kontrollere, at den anden medicin stadig virker, som den skal og evt. ændre på doseringen. Du bør nøje læse indlægssedlerne for de andre typer hiv-medicin, som du skal tage i kombination med Viramune.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager eller for nylig har taget:

- perikon (*Hypericum perforatum*, naturlægemiddel til behandling af depression)
- rifampicin (mod tuberkulose)
- rifabutin (mod tuberkulose)
- makrolider som clarithromycin (antibiotika)
- flucanazol (mod svampeinfektion)
- ketaconazol (mod svampeinfektion)
- itraconazol (mod svampeinfektion)
- metadon (substitut for heroin eller andre opiater)
- warfarin (antikoagulant-blodfortyndende)
- hormonale antikonceptionsmidler, f.eks. p-piller
- atazanavir (mod hiv-infektion)
- lopinavir/ritonavir (mod hiv-infektion)
- fosamprenavir (mod hiv-infektion)
- efavirenz (mod hiv-infektion)
- etravirin (mod hiv-infektion)
- rilpivirin (mod hiv-infektion)
- zidovudin (mod hiv-infektion)
- elvitegravir/cobicistat (mod hiv-infektion)

Din læge vil nøje kontrollere virkningen af Viramune og den nævnte medicin ovenfor, hvis du bliver behandlet med flere slags medicin på samme tid.

Hvis du er i dialysebehandling vil din læge muligvis justere dosis af Viramune. Årsagen er, at Viramune i en vis udstrækning kan fjernes fra blodet under dialysen.

Brug af Viramune sammen med mad og drikke

Du kan tage Viramune sammen med mad og drikke eller uden mad og drikke.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive træt, når du tager Viramune, og du skal derfor udvise forsigtighed ved bilkørsel, og når du bruger værktøj eller arbejder med maskiner. Hvis du oplever, at du bliver træt, skal du undgå at foretage dig ting, der kan være farlige, såsom bilkørsel eller brug af værktøj eller maskiner..

Viramune indeholder saccharose, sorbitol, methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat og natrium

Viramune oral suspension indeholder 150 mg saccharose pr. ml. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Kan være skadeligt for tænderne.

Viramune oral suspension indeholder 162 mg sorbitol pr. ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) ikke tåler visse sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

Viramune oral suspension indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat. Disse hjælpestoffer kan forårsage allergiske reaktioner over tid.

Viramune oral suspension indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Viramune

Du må ikke tage Viramune som den eneste behandling. Du skal tage det med mindst to andre slags antiretrovirale lægemidler. Din læge vil ordinere de lægemidler, som er bedst for dig.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Alle voksne skal have samme dosis (20 ml).

Lægen vil beregne barnets dosis. Dosis vil blive udregnet efter barnets alder og vægt eller legemsoverfladeareal. Vær sikker på, at lægen fortæller dig, hvilken dosis barnet skal have.

Til voksne

Dosis for voksne er 20 ml (200 mg) 1 gang dagligt i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfase). Efter 14 dage, er dosis 20 ml (200 mg) 2 gange daglig.

Det er meget vigtigt, at du kun tager 20 ml Viramune om dagen i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfasen). Hvis du får nogen form for udslæt i denne periode, må du ikke øge dosis, men skal kontakte din læge i stedet.

Viramune er også tilgængelig som 200 mg tabletter til voksne (16 år og derover).

Til børn

Dosis for børn er 4 mg/kg legemsvægt eller 150 mg/m² legemsoverfladeareal 1 gang dagligt i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfasen). Derefter vil dit barn skifte til en dosering 2 gange dagligt og lægen vil fastsætte den korrekte dosis baseret på enten barnets vægt eller legemsoverfladeareal.

Det er meget vigtigt, at dit barn kun får Viramune 1 gang om dagen i de første 14 dage af behandlingen (optrappingsfasen). Hvis dit barn får nogen form for udslæt i denne periode, må dit barns dosis ikke øges, men du skal kontakte barnets læge i stedet.

Viramune fås også som 200 mg tabletter til ældre børn og især unge, der vejer over 50 kg eller har en legemsoverfladeareal på mere end 1,25 m². Lægen vil informere dig om den korrekte dosis til barnet og vil løbende kontrollere barnets vægt og legemsoverfladeareal, for at sikre den korrekte dosering. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Viramune oral suspension skal omrystes forsigtigt inden administration. Den præcise dosis afmåles ved hjælp af en sprøjte.

Hvis du er voksen og vælger at bruge andet til afmåling (målebæger eller teske) så vær sikker på, at du får den afmålte dosis, da noget Viramune kan være tilbage i bægeret eller på skeen. Du skal gøre dette ved at skylle det brugte udstyr grundigt med vand og drikke det.

Den orale doseringssprøjte og doseringsbægeret leveres ikke med Viramune oral suspension. Spørg apotekspersonalet om en sprøjte eller et bæger, hvis du ikke har det.

Det har vist sig, at en 14-dages optrappingsperiode mindsker risikoen for hududslæt.

Da Viramune altid skal tages sammen med andre hiv-antiretrovirale lægemidler, bør du nøje følge instruktionerne for de andre lægemidler. Du bør også læse indlægssedlerne for disse.

Du skal fortsætte behandlingen med Viramune så længe, som din læge har foreskrevet.

Som forklaret under "*Advarsler og forsigtighedsregler*" så vil din læge undersøge dig ved at få undersøgt leverfunktionen eller undersøge dig for bivirkninger såsom hududslæt. Afhængig af resultaterne beslutter lægen om du skal fortsætte eller afbryde behandlingen. Beslutningen kan også blive, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis.

Viramune oral suspension er en flydende suspension, der skal indtages gennem munden. Ryst flasken forsigtigt før brug.

Hvis du har taget for meget Viramune

Tag ikke mere Viramune, end lægen har foreskrevet, og som er beskrevet i denne indlægsseddel. Der er på nuværende tidspunkt kun få oplysninger om virkningerne af Viramune ved overdosering. Konsulter lægen, hvis du har taget mere Viramune end du skal.

Hvis du har glemt at tage Viramune

Undgå at springe en dosis over. Hvis du inden for 8 timer opdager, at du har glemt en dosis, så tag den glemte dosis hurtigst muligt. Hvis, der er gået mere end 8 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Viramune

Når man tager alle doser på det rigtige tidspunkt,

- så øger det i høj grad effekten af kombinationsbehandlingen
- mindsker det risikoen for at hiv-infektionen bliver resistent over for den antiretrovirale behandling.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Viramune-oral opløsning korrekt, som anført ovenfor, medmindre din læge anbefaler dig at stoppe.

Hvis du afbryder behandlingen med Viramune i mere end 7 dage, vil din læge råde dig til at starte igen med en 14 dages "optrappingsfase" (som beskrevet ovenfor), før du igen går over til behandling 2 gange daglig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede koncentrationer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse forandringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som nævnt i "Advarsler og forsigtighedsregler" så er de mest alvorlige bivirkninger ved Viramune alvorlige og livstruende hudreaktioner og alvorlige leverskader. Disse reaktioner opstår primært i de første 18 uger af behandlingen med Viramune. Det er derfor en vigtig periode, hvor det kræves, at du følges nøje af din læge.

Hvis du på noget tidspunkt observerer nogen form for hududslæt, skal du omgående informere din læge.

Når der kommer et hududslæt, er det normalt mildt til moderat. Hos nogle patienter kan et hududslæt, der viser sig som blære på huden, være alvorligt og livstruende (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og dødsfald har fundet sted. De fleste tilfælde af både alvorligt hududslæt og mildt/moderat hududslæt opstår i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får udslæt og du føler dig syg, så skal du stoppe behandlingen og konsultere din læge omgående.

Overfølsomhedsreaktioner (allergiske) kan forekomme. Sådanne reaktioner kan opstå i form af anafylaksi (en alvorlig form for allergisk reaktion) med symptomer som:

- udslæt
- hævelse i ansigtet
- vejrtrækningsbesvær (bronkospasme – astmalignende gener)
- anafylaktisk shock

Overfølsomhedsreaktioner kan også forekomme som udslæt med andre bivirkninger såsom:

- feber
- blærer på huden
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- generel følelse af at være syg
- alvorlige problemer med lever eller nyrer (lever- eller nyresvigt).

Kontakt straks lægen hvis du får udslæt og en af de nævnte overfølsomhedsreaktionerne (allergiske reaktioner). Sådanne reaktioner kan være livstruende.

Unormal leverfunktion har været rapporteret ved behandling med Viramune. Dette inkluderer tilfælde af leverbetændelse (hepatitis), som kan opstå pludseligt og kraftigt (fulminant leverbetændelse) eller leversvigt, som begge kan være dødelige.

Informér din læge, hvis du oplever nogen af de følgende kliniske symptomer på leverskade

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- huden bliver gul (gulsot)
- mavesmerter.

Følgende bivirkninger er set hos patienter, der er behandlet med Viramune:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- udslæt

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- hovedpine
- føler sig syg (kvalme)
- opkastning
- mavesmerter
- løs afføring (diarré)
- leverbetændelse (hepatitis)
- udmattelse
- feber
- leverfunktionsprøver udenfor normalområdet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- allergisk reaktion karakteriseret ved udslæt, hævelse af ansigt, åndenød (sammensnøring af luftvejene) eller anafylaktisk shock
- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- gulsot (huden bliver gul)
- alvorlige og livstruende hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nældefeber
- væskedannelse under huden (angioødem)
- ledsmerter
- muskelsmerter (myalgi)
- nedsat phosphat i blodet
- forhøjet blodtryk

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- pludselig og kraftig leverbetændelse (fulminant leverbetændelse)
- lægemiddelforårsaget udslæt (udslæt med eosinofili og systemiske symptomer)

Følgende tilfælde har også været rapporteret, når Viramune er blevet taget i kombination med andre retrovirale midler:

- fald i antal røde blodlegemer eller i blodplader
- betændelse i bugspytkirtlen
- nedsat eller abnorm følsomhed i huden

Disse tilfælde er normalt forbundet med andre antiretrovirale midler og må forventes at opstå, når Viramune tages i kombination med andre midler; det er dog usandsynligt, at disse tilfælde opstår på grund af behandling med Viramune.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Den reduktion i antallet af hvide blodlegemer (granulocytopeni), der kan forekomme, ses oftere hos børn. En reduktion af røde blodlegemer (anæmi), der kan være relateret til behandling med nevirapin, forekommer også hyppigere hos børn. Som ved symptomer på udslæt, bør du her informere din læge om enhver bivirkning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på flasken efter "EXP".
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Viramune indeholder:

- Aktivt stof: Nevirapin. 5 ml indeholder 50 mg af det aktive stof nevirapin (som hemihydrate).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - carbomer,
 - methylparahydroxybenzoat,
 - propylparahydroxybenzoat,
 - sorbitol,
 - saccharose,
 - polysorbat 80,
 - natriumhydroxid og
 - vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Viramune oral suspension er en hvid til råhvid homogen suspension.

Viramune oral suspension forhandles i plastflasker med 240 ml oral suspension pr. flaske.

Viramune kan også fås som 200 mg tabletter til ældre børn og voksne.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Viramune 400 mg depottabletter nevirapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune
3. Sådan skal du tage Viramune
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Viramune tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes antiretrovirale lægemidler. De bruges i behandlingen af hiv-1 (human immundefekt virussygdom) infektion.

Det aktive stof i Viramune er nevirapin. Nevirapin tilhører en gruppe af anti-hiv-lægemidler kaldet non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRT-hæmmere). Revers transkriptase er et enzym, som hiv har brug for for at kunne formere sig. Viramune hjælper med at kontrollere hiv-1-infektion ved at forhindre enzymet i at arbejde.

Viramune bruges til behandling af hiv-1-smittede unge og børn på tre år eller derover, der er i stand til at sluge en tablet.

Du skal tage Viramune sammen med andre antiretrovirale hiv-lægemidler. Din læge vil ordinere den kombination, som er bedst for dig.

Før du begynder at tage Viramune depottabletter, skal du have været i 14 dages behandling med enten Viramune 200 mg tabletter eller Viramune suspension, medmindre du i forvejen tager Viramune, og skifter behandling til depottabletter.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viramune

Tag ikke Viramune

- hvis du er allergisk over for nevirapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viramune (angivet i punkt 6).
- hvis du tidligere har taget Viramune og måtte stoppe behandlingen, fordi du har fået:
 - alvorligt hududslæt
 - hududslæt og samtidig har andre symptomer som
 - feber
 - blæredannelse
 - sår i munden

- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- mavesmerter
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske)
- leverbetændelse (hepatitis)
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du tidligere har været nødt til at stoppe behandling med Viramune på grund af ændringer i din leverfunktion
- hvis du tager naturmedicin, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Dette naturlægemiddel kan medføre, at Viramune ikke virker optimalt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viramune.

I de første 18 uger, hvor du er i behandling med Viramune, er det meget vigtigt, at du og din læge holder øje med, om der er tegn på leverskader eller hududslæt. Sådanne reaktioner kan blive alvorlige og endog livstruende. Der er størst risiko for sådanne reaktioner i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får alvorlige hududslæt eller overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner som kan forekomme i form af hududslæt), samtidig med andre bivirkninger såsom

- feber
- blæredannelse
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- generel følelse af at være syg
- eller mavesmerter

SKAL DU STRAKS STOPPE MED AT TAGE VIRAMUNE OG STRAKS KONTAKTE din læge, da sådanne bivirkninger kan være livstruende eller medføre døden. Hvis du nogensinde får udslæt i mild grad uden nogle af de andre bivirkninger, skal du straks informere lægen om det. Lægen vil råde dig med hensyn til, om du skal stoppe Viramune-behandlingen.

Hvis du får symptomer, som kan tyde på, at leveren har taget skade såsom

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- gulsot (huden bliver gul)
- mavesmerter

skal du stoppe med at tage Viramune og straks kontakte lægen.

Hvis du får alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhedsreaktioner under behandling med Viramune, må du ALDRIG tage Viramune igen, medmindre det er ordineret af lægen. Du bør tage den dosis, som er foreskrevet af lægen. Det er især vigtigt i den første 14 dages periode (se flere informationer under *Sådan skal du tage Viramune*.)

Følgende patientgrupper har en forhøjet risiko for at udvikle leverskader:

- kvinder
- patienter, der er smittet med hepatitis B eller hepatitis C
- patienter med unormale leverfunktionsværdier

- tidligere ubehandlede patienter, der har forhøjede CD4+-celletal ved starten af behandling med Viramune (kvinder med over 250 celler/mm³, mænd med over 400 celler/mm³)
- tidligere behandlede patienter med påviselig hiv-1-virusbelastning i plasma og forhøjede CD4+-celletal ved behandlingsstart med Viramune (kvinder mere end 250 celler/mm³, mænd mere end 400 celler/mm³)

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft opportunistisk infektion (sygdom, der tyder på aids), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Ændringer af fordelingen af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som modtager antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt din læge, hvis du opdager ændringer i kropsfedt (se under punkt 4 ”Bivirkninger”).

Nogle patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af blodmangel til knoglerne). Risikofaktorer for udvikling af denne sygdom er blandt mange: Længden af den tidsperiode, hvor du er blevet behandlet med flere antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højt BMI (Body Mass Index). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofter, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Hvis du får nevirapin og zidovudin samtidigt, kan det blive aktuelt, at lægen kontrollerer dine hvide blodlegemer.

Tag ikke Viramune hvis du er blevet udsat for hiv, med mindre du er blevet diagnosticeret med hiv, og lægen har foreskrevet det.

Prednison bør ikke anvendes til behandling af udslæt forårsaget af Viramune.

Hvis du bruger p-piller eller andre hormonelle præventionsmetoder under behandling med Viramune, bør du samtidig bruge kondom for at beskytte mod graviditet og overførsel af smitte.

Hvis du bruger post-menopausal hormonbehandling, skal du spørge din læge til råds, før du tager Viramune.

Hvis du tager eller får ordineret rifampicin til behandling af tuberkulose, skal du tale med din læge, før du tager Viramune.

Viramune depottabletter eller dele af depottabletten kan sommetider passere gennem mave-tarm-systemet og ses i afføringen. Det kan ligne hele depottabletter, men det anses ikke for at påvirke virkningen af nevirapin.

Børn og unge

Viramune 400 mg depottabletter kan anvendes til børn, hvis:

- børnene er ≥ 8 år og vejer 43,8 kg eller mere eller
- børnene er ældre end 3 år og under 8 år og vejer 25 kg eller mere, eller

- børnene har et legemsoverfladeareal på 1,17 m² eller højere

Mindre børn kan tage en oral suspension (mikstur).

Brug af andre lægemidler sammen med Viramune

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl lægen om al anden medicin, du tager, før du begynder at tage Viramune. Begrundelsen er, at lægen muligvis bliver nødt til at kontrollere, at den anden medicin stadig virker, som den skal, og evt. ændre på doseringen. Du bør nøje læse indlægssedlerne for de andre typer hiv-medicin, som du skal tage i kombination med Viramune.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager eller for nylig har taget:

- perikon (*Hypericum perforatum*, naturlægemiddel til behandling af depression)
- rifampicin (mod tuberkulose)
- rifabutin (mod tuberkulose)
- makrolider som clarithromycin (antibiotika)
- fluconazol (mod svampeinfektion)
- ketoconazol (mod svampeinfektion)
- itraconazol (mod svampeinfektion)
- metadon (substitut for heroin eller andre opiater)
- warfarin (antikoagulant-blodfortyndende)
- hormonale antikonceptionsmidler, f.eks. p-piller
- atazanavir (mod hiv-infektion)
- lopinavir/ritonavir (mod hiv-infektion)
- fosamprenavir (mod hiv-infektion)
- efavirenz (mod hiv-infektion)
- etravirin (mod hiv-infektion)
- rilpivirin (mod hiv-infektion)
- zidovudin (mod hiv-infektion)
- elvitegravir/cobicistat (mod hiv-infektion)

Din læge vil nøje kontrollere virkningen af Viramune og den nævnte medicin ovenfor, hvis du bliver behandlet med flere slags medicin på samme tid.

Brug af Viramune sammen med mad og drikke

Viramune kan tages sammen med eller uden mad.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive træt, når du tager Viramune. Vær forsigtig, når du udøver aktiviteter såsom at køre, arbejde med værktøj eller betjene maskiner. Hvis du føler dig træt, skal du undgå aktiviteter, som kan være farlige, såsom at køre, arbejde med værktøj eller betjene maskiner.

Viramune indeholder lactose

Viramune depottabletter indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Viramune

Du må ikke tage Viramune som den eneste behandling. Du skal tage det med mindst to andre slags antiretrovirale lægemidler. Din læge vil ordinere de lægemidler, som er bedst for dig.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering:

Voksne

I de første 14 dage ("optrappingsperioden") tages én Viramune 200 mg 1 gang dagligt. I optrappingsperioden anvendes en startpakke med Viramune 200 mg tabletter.

Efter 14 dage er den sædvanlige dosis én Viramune 400 mg depottablet én gang dagligt.

Det er meget vigtigt, at du kun tager én Viramune tablet om dagen i de første 14 dage ("optrappingsperioden"). Hvis du får nogen form for udslæt i denne periode, må du ikke begynde at tage Viramune depottabletter. Kontakt din læge i stedet.

Det har vist sig, at en 14-dages optrappingsperiode mindsker risikoen for hududslæt.

Patienter, der tager 200 mg tabletter eller oral suspension, kan skifte til depottabletter uden en optrappingsperiode.

Da Viramune altid skal tages sammen med andre hiv-antiretrovirale lægemidler, bør du nøje følge instruktionerne for de andre lægemidler. Du bør også læse indlægssedlerne for disse.

Viramune fås også som en oral suspension (til alle alders-, vægt- og BSA-grupper).

Du skal fortsætte behandlingen med Viramune så længe, som lægen har foreskrevet.

Som forklaret under "*Advarsler og forsigtighedsregler*" så vil din læge følge dig ved at få undersøgt leverfunktionen eller undersøge dig for bivirkninger såsom hududslæt. Afhængig af resultaterne beslutter lægen, om du skal fortsætte eller afbryde behandlingen. Beslutningen kan også blive, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis.

Hvis du har nedsat nyre- eller leverfunktion, bør du kun behandles med Viramune 200 mg tabletter eller Viramune 50 mg/5 ml oral suspension.

Viramune depottabletter skal sluges hele og må ikke tygges. Viramune kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Viramune

Tag ikke mere Viramune, end lægen har foreskrevet, og som er beskrevet i denne indlægsseddel. Der er på nuværende tidspunkt kun få oplysninger om virkningerne af Viramune ved overdosering. Kontakt lægen, hvis du har taget mere Viramune, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Viramune

Undgå at springe en dosis over. Hvis du inden for 12 timer opdager, at du har glemt en dosis, så tag den glemte dosis hurtigst muligt. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Viramune

Når man tager alle doser på det rigtige tidspunkt,

- så øger det i høj grad effekten af kombinationsbehandlingen
- mindsker det risikoen for at hiv-infektionen bliver resistent over for den antiretrovirale behandling.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Viramune korrekt som anført ovenfor, medmindre din læge anbefaler dig at stoppe.

Hvis du afbryder behandlingen med Viramune i mere end 7 dage, vil din læge råde dig til at starte igen med en 14 dages ”optrappingsfase” med Viramune tabletter (som beskrevet ovenfor), før du igen starter på behandling med Viramune depottabletter én gang dagligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede koncentrationer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse forandringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler, give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som nævnt i afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler” så er de mest alvorlige bivirkninger ved Viramune alvorlige og livstruende hudreaktioner og alvorlige leverskader. Disse reaktioner opstår primært i de første 18 uger af behandlingen med Viramune. Det er derfor en vigtig periode, hvor det kræves, at du følges nøje af din læge.

Hvis du på noget tidspunkt observerer nogen form for hududslæt, skal du omgående informere din læge.

Når der kommer et hududslæt, er det normalt mildt til moderat. Hos nogle patienter kan et hududslæt, der viser sig som blærer på huden, være alvorligt og livstruende (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og dødsfald har fundet sted. De fleste tilfælde af både alvorligt hududslæt og mildt/moderat hududslæt opstår i de første 6 uger af behandlingen.

Hvis du får udslæt og du føler dig syg, så skal du stoppe behandlingen og kontakte din læge omgående.

Overfølsomhedsreaktioner (allergiske) kan forekomme. Sådanne reaktioner kan opstå i form af anafylaksi (en alvorlig form for allergisk reaktion) med symptomer som:

- udslæt
- hævelse i ansigtet
- vejrtrækningsbesvær (bronkospasme – astmalignende gener)
- anafylaktisk shock

Overfølsomhedsreaktioner kan også forekomme som udslæt med andre bivirkninger såsom:

- feber
- blærer på huden
- sår i munden
- øjenbetændelse
- hævelse i ansigtet
- generel hævelse
- åndenød
- muskel- eller ledsmerter
- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- generel følelse af at være syg
- alvorlige problemer med lever eller nyrer (lever- eller nyresvigt)

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt og en af de nævnte overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner). Sådanne reaktioner kan være livstruende.

Unormal leverfunktion har været rapporteret ved behandling med Viramune. Dette inkluderer tilfælde af leverbetændelse (hepatitis), som kan opstå pludseligt og kraftigt (fulminant leverbetændelse) eller leversvigt, som begge kan være dødelige.

Informér din læge, hvis du oplever nogle af de følgende kliniske symptomer på leverskade

- appetitløshed
- kvalme
- opkastning
- huden bliver gul (gulsot)
- mavesmerter.

Følgende bivirkninger er set hos patienter i de første 14 behandlingsdage (optrappingsfasen) med Viramune 200 mg:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- udslæt
- feber
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme
- diarré
- træthed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- allergisk reaktion karakteriseret ved udslæt, hævelse af ansigt, åndenød (bronkiespasmer) eller anafylaktisk shock
- lægemiddelforårsaget udslæt (med eosinofili og systemiske symptomer)
- pludselig og kraftig leverbetændelse (fulminant leverbetændelse)
- alvorlige og livstruende hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- gulsot
- nældefeber
- væskedannelse under huden (angioødem)
- opkastning
- muskelsmerter (myalgi)
- ledsmerter
- nedsat antal af hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- leverfunktionsprøver uden for normalområdet
- nedsat indhold af fosfat i blodet
- forhøjet blodtryk

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- leverbetændelse (hepatitis)
- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)

Følgende bivirkninger er set hos patienter i vedligeholdelsesbehandling med Viramune depottabletter én gang dagligt:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- udslæt
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme
- leverbetændelse (hepatitis)

- træthed
- leverfunktionsprøver uden for normalområdet
- feber
- opkastning
- diarré

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- allergisk reaktion karakteriseret ved udslæt, hævelse af ansigt, åndenød (bronkospasme) eller anafylaktisk shock
- lægemiddelforårsaget udslæt (med eosinofili og systemiske symptomer)
- pludselig og kraftig leverbetændelse (fulminant leverbetændelse)
- alvorlige og livstruende hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- nedsat antal af røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal af hvide blodlegemer (granulocytopeni)
- gulsot
- nældefeber
- væskedannelse under huden (angioødem)
- muskelsmerter (myalgi)
- ledsmerter
- nedsat indhold af fosfat i blodet
- forhøjet blodtryk

Følgende tilfælde har også været rapporteret, når Viramune er blevet taget i kombination med andre retrovirale midler:

- fald i antal røde blodlegemer eller i blodplader
- betændelse i bugspytkirtlen
- nedsat eller abnorm følsomhed i huden

Disse tilfælde er normalt forbundet med andre antiretrovirale midler og må forventes at opstå, når Viramune tages i kombination med andre midler; det er dog usandsynligt, at disse tilfælde opstår på grund af behandling med Viramune.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Den reduktion i antallet af hvide blodlegemer (granulocytopeni), der kan forekomme, ses oftere hos børn. En reduktion af røde blodlegemer (anæmi), der kan være relateret til behandling med nevirapin, forekommer også hyppigere hos børn. Som ved symptomer på udslæt, bør du her informere din læge om enhver bivirkning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisteren eller flasken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

For plastbeholdere er der 2 måneders holdbarhed efter anbrud.

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Viramune indeholder:

- Aktivt stof: Nevirapin. Hver depottablet indeholder 400 mg nevirapin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - lactose (som monohydrat)
 - hypromellose
 - gul jernoxid
 - magnesiumstearat

Udseende og pakningsstørrelser

Viramune 400 mg depottabletter er gule, ovale og bikonvekse. De er ca. $9,3 \times 19,1$ mm i diameter, og præget med V04 og firmalogo. Viramune 400 mg depottabletter fås i blisterpakninger med 30 eller 90 depottabletter i hver pakning. Alternativt fås Viramune 400 mg depottabletter i plastbeholder med 30 depottabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Viramune kan også fås som oral suspension eller som tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.