

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Viramune 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (vannfritt).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 318 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, ovale, bikonvekse tabletter. En side er preget med koden ”54 193”, med en strek mellom ”54” og ”193”. Den andre siden er merket med firmasymbolet. Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Viramune i kombinasjon med andre antiretrovirale midler er indisert til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn i alle aldere (se pkt. 4.2).

Den kliniske erfaringen med Viramune kommer hovedsakelig fra kombinasjonsbehandling med nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIs). Videre behandling etter Viramune bør velges ut fra klinisk erfaring og resistenstesting (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viramune skal administreres av leger med erfaring innen behandling av HIV infeksjon.

#### Dosering

*Pasienter 16 år og eldre:*

Anbefalt dosering av Viramune er en tablett à 200 mg daglig de første 14 dagene (denne innledningsperioden bør anvendes da den har vist seg å redusere frekvensen av hudutslett), deretter en tablett à 200 mg to ganger daglig i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler.

Dersom det oppdages at en dose er glemt innen 8 timer etter at den skulle vært tatt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig. Dersom det er gått mer enn 8 timer etter at den skulle vært tatt, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tidspunkt.

#### *Faktorer for vurdering av dosen*

Hos pasienter som får utslett ved dosering 200 mg/dag i løpet av innledningsperioden på 14 dager, skal Viramune-dosen ikke økes før utslettet har forsvunnet. Utslett skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Doseringen på 200 mg en gang daglig bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens.

Pasienter som avbryter nevirapin-behandlingen i mer enn 7 dager skal starte på nytt med det anbefalte doseringsregimet ved å benytte innledningsperioden over 2 uker.

Det forekommer toksiske reaksjoner som krever avbrudd i Viramune-behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Eldre*

Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med dialyse anbefales ytterligere en dose på 200 mg nevirapin etter hver dialysebehandling. Pasienter med  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min krever ingen dosejustering, se pkt. 5.2.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Nevirapin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Viramune 200 mg tabletter i ovennevnte dosering kan brukes til større barn, spesielt ungdom under 16 år som veier mer enn 50 kg eller de som har en kroppsoverflate over 1,25 m<sup>2</sup> beregnet etter Mostellers formel. Viramune finnes også som mikstur (suspensjon) som doseres i forhold til kroppsvekt eller kroppsoverflate, til barn i denne aldersgruppen som veier under 50 kg eller har en kroppsoverflate under 1,25 m<sup>2</sup> (se preparatomtale for Viramune mikstur).

#### Barn under 3 år

For pasienter under 3 år og for alle andre aldersgrupper, er en mikstur med umiddelbar frisetting tilgjengelig (se de respektive preparatomtalene).

#### Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas med væske, og skal ikke knuses eller tygges. Viramune kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Re-administrasjon til pasienter som har seponert behandlingen permanent pga alvorlig hudutslett, utslett i kombinasjon med allmenne symptomer, hypersensitivitetsreaksjoner eller klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) eller pasienter som før behandling har ASAT/ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på < 5 ganger øvre referanseverdi.

Re-administrasjon til pasienter som ved tidligere nevirapin -behandling har hatt ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi og som har vist ny stigning av leverfunksjonsverdiene ved readministrering av nevirapin (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av nevirapin (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Viramune skal kun anvendes i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

Viramune skal ikke brukes som eneste antiretrovirale middel siden monoterapi med antiretrovirale midler har vist seg å resultere i virusresistens.

**De første 18 ukene av behandlingen med nevirapin er en kritisk periode som krever nøye overvåking av pasientene for å oppdage mulige symptomer på alvorlige og livstruende hudreaksjoner (inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) og alvorlig hepatitt/leversvikt. Risikoen for lever- og hudreaksjoner er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen for enhver form for leverreaksjon vedvarer imidlertid utover denne perioden, og kontrollen bør fortsette med hyppige intervall. Kvinner og pasienter med høye CD4-tall (> 250 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne kvinner og > 400 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne menn) ved start av nevirapin-behandlingen er forbundet med høyere risiko for leverbivirkninger dersom pasienten har målbart HIV-1 RNA i plasma – dvs. konsentrasjon  $\geq$  50 kopier/ml ved behandlingsstart med nevirapin. Alvorlig og livstruende levertoksisitet er blitt observert i kontrollerte og ukontrollerte studier hovedsakelig hos pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml. Nevirapin skal derfor ikke initieres hos voksne kvinner med CD4-tall større enn 250 celler /mm<sup>3</sup> eller hos voksne menn med CD4-tall større enn 400 celler/mm<sup>3</sup> som har målbart HIV-1 RNA i plasma, dersom ikke fordelene ved behandlingen oppveier risikoen. .**

**I enkelte tilfeller har en leverskade utviklet seg til tross for avbrutt behandling. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på hepatitt, alvorlig hudreaksjon eller hypersensitivitetsreaksjoner må seponere nevirapin og søke medisinsk hjelp umiddelbart. Nevirapin-behandling skal ikke startes igjen etter alvorlig hepatitt, hud- eller hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.3).**

**Det er viktig å følge doseringsanbefalingene nøye, særlig innledningsperioden over 14 dager (se pkt. 4.2).**

### Hudreaksjoner

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, også tilfeller med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter behandlet med nevirapin, hovedsakelig i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Disse omfatter også Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved hudutslett, konstitusjonelle og viscerale symptomer. Pasientene må følges nøye de første 18 ukene av behandlingen. Pasienter som utvikler et hudutslett må overvåkes nøye. Behandling med nevirapin må avbrytes permanent hos alle pasienter som utvikler alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennsymptomer (feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse), inklusive Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Nevirapin må seponeres permanent hos pasienter som får hypersensitivitetsreaksjon (karakterisert ved utslett med allmenne symptomer samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon), se pkt. 4.4.

Behandling med høyere doser Viramune enn anbefalt kan øke frekvensen og alvorlighetsgraden av hudreaksjoner av typen Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med Viramune-behandling.

Samtidig bruk av prednison (40 mg/dag de første 14 dagene av Viramune -behandlingen) har vist seg ikke å redusere insidensen av nevirapin-assosiert hudutslett, og kan forbindes med en økning i insidens og alvorlighetsgrad av hudutslett de første 6 ukene av nevirapin -behandlingen.

Det synes å være risiko for å utvikle alvorlige hudreaksjoner når den anbefalte initiale doseringen på 200 mg/dag ikke følges eller når det går lang tid fra de første symptomene opptrer og til lege kontaktes. Kvinner synes å ha høyere risiko for å utvikle hudutslett enn menn, enten de får nevirapin eller en behandling som ikke innbefatter nevirapin.

Pasienten bør informeres om at en vanlig bivirkning er hudutslett og rådes til umiddelbart å ta kontakt med lege ved ethvert tegn på hudutslett. De fleste hudutslett som forekommer ved behandling med nevirapin opptrer i løpet av de første 6 ukers behandling. Pasienten skal derfor følges nøye i denne perioden. Pasienten bør informeres om at dersom hudutslett forekommer under innledningsperioden så vil ikke døgndosen bli øket før hudutslettet har forsvunnet. Doseringen på 200 mg en gang daglig bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens.

Pasienter som får alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennpåvirkning som feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse skal seponere behandlingen og søke medisinsk hjelp umiddelbart. Disse pasientene må ikke behandles med nevirapin på nytt.

Ved mistanke om et nevirapin-assosiert hudutslett hos pasientene, bør det tas leverfunksjonsprøver. Pasienter med moderat til alvorlig forhøyede verdier (ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi) skal seponere nevirapin permanent.

Behandling med nevirapin skal seponeres permanent og ikke påbegynnes igjen hos pasienter som utvikler en hypersensitivitetsreaksjon, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon (se pkt. 4.3).

### Leverreaksjoner

Alvorlige og livstruende levertoksisitet, også fulminant hepatitt med dødelig utfall er rapportert ved behandling med nevirapin. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking. Risikoen for leverbivirkninger er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen vedvarer imidlertid utover denne perioden og kontrollen bør fortsette med hyppige intervaller gjennom hele behandlingen.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med nevirapin -behandling.

Forhøyet ASAT eller ALAT > 2,5 ganger øvre referanseverdi og/eller samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved start av antiretroviral behandling, forbindes med en høyere risiko for leverbivirkninger ved antiretroviral terapi generelt, inkludert regimer som innbefatter nevirapin.

Kvinner og pasienter med høye CD4-tall som er behandlingsnaive ved behandlingsstart med nevirapin er forbundet med økt risiko for leverbivirkninger. Kvinner har tre ganger høyere risiko enn menn for symptomatiske leverreaksjoner, ofte i forbindelse med hudutslett (5,8 % vs. 2,2 %), og behandlingsnaive pasienter av begge kjønn med målbare HIV-1 RNA i plasma med høye CD4-tall ved start av nevirapin -behandling har høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger av nevirapin. I en retrospektiv oversikt, hovedsakelig med pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml, hadde kvinner med CD4-tall >250 celler/mm<sup>3</sup> 12 ganger høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger enn kvinner med CD4-tall <250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0 % vs. 0,9 %). Det ble observert økt risiko hos menn med målbart HIV-1 RNA i plasma og CD4-tall >400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % vs. 1,2 % for menn med CD4-tall <400 celler/mm<sup>3</sup>). Denne økte risikoen for toksisitet basert på terskelnivå av CD4- tall er ikke blitt sett hos pasienter med ikke-målbare (mindre enn 50 kopier/ml) plasma HIV-1 viral belastning.

Pasientene bør informeres om at leverreaksjoner er en vesentlig bivirkning av nevirapin som krever nøye overvåking de første 18 ukene av behandlingen. De bør også informeres om at dersom symptomer på hepatitt skulle oppstå, må nevirapin seponeres og de må umiddelbart søke medisinsk utredning, som skal omfatte leverfunksjonstester.

## Måling av leverfunksjon

Laboratorieundersøkelser, inkludert leverfunksjonsprøver skal gjennomføres før behandling med nevirapin påbegynnes, og med passende intervall under behandlingen.

Unormale leverfunksjonsverdier er rapportert ved bruk av nevirapin, noen ganger i løpet av de første ukene med behandling

Asymptomatisk økning av leverenzymer sees ofte og er ikke nødvendigvis en kontraindikasjon for nevirapin. Asymptomatisk økning i gamma-GT er ikke en kontraindikasjon mot å fortsette behandlingen.

Leverfunksjonen bør kontrolleres annenhver uke de første 2 måneder av behandlingen, etter 3 måneders behandling, og deretter regelmessig. Det anbefales også at leverfunksjonen måles dersom pasienten viser tegn eller symptomer på hepatitt og/eller hypersensitivitet.

Hvis ASAT eller ALAT  $\geq 2,5$  ganger øvre referanseverdi før eller under behandling, bør leverfunksjonen kontrolleres oftere ved regelmessige legebek. Nevirapin skal ikke gis til pasienter som før behandling har ASAT/ALAT  $> 5$  ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på  $< 5$  ganger øvre referanseverdi (se pkt. 4.3).

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på karakteristiske tegn eller funn som tyder på hepatitt, som anoreksi, kvalme, gulsott, bilirubinuri, akolisk avføring, hepatomegali eller øm lever. Pasienten skal oppfordres til å søke lege umiddelbart hvis slike symptomer oppstår.

**Hvis ASAT eller ALAT øker til  $> 5$  ganger øvre referanseverdi under behandling, skal nevirapin seponeres umiddelbart. Hvis ASAT og ALAT går tilbake til utgangsverdiene og pasienten ikke har kliniske tegn eller symptomer på hepatitt, hudutslett, allmenne symptomer eller andre funn som tyder på organfunksjon, kan behandling med nevirapin, etter individuell vurdering, startes på ny. Initial dosering er da 200 mg/dag i 14 dager, deretter 400 mg/dag. I slike tilfeller kreves hyppigere leverfunksjonsmålinger. Hvis unormale leverfunksjonsverdier igjen oppstår skal nevirapin seponeres permanent.**

**Hvis klinisk hepatitt oppstår, karakterisert ved anoreksi, kvalme, oppkast, ikterus OG laboratoriefunn (som moderate til uttalte forandringer av leverfunksjonsverdiene (unntatt gamma-GT)), skal nevirapin seponeres permanent. Behandling med Viramune skal ikke påbegynnes igjen hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.**

## Lever sykdom

Sikkerhet og effekt av Viramune har ikke blitt fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Viramune er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater tyder på at forsiktighet bør utvises når nevirapine administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Pasienter som har kronisk hepatitt B og C, og behandles med antiretrovirale midler har en økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes.

## Øvrige forsiktighetsregler

Posteksponeringsprofylakse: Alvorlig levertoksisitet, som transplantasjonskrevende leversvikt, har vært rapportert hos personer uten HIV-infeksjon som har fått gjentatte doser Viramune som posteksponeringsprofylakse (PEP), en ikke godkjent indikasjon. Bruken av Viramune, særlig med tanke på behandlingsvarighet, er ikke vurdert på bakgrunn av spesifikke studier ved PEP, og må derfor frarådes.

Kombinasjonsbehandling med nevirapin er ikke en kurativ behandling for pasienter med HIV-1 infeksjon. Pasientene kan fortsatt oppleve sykdommer forbundet med avansert HIV-1 infeksjon, også opportunistiske infeksjoner.

Siden nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, skal ikke andre hormonelle prevensjonsmetoder enn depot-medroksyprogesteronacetat (DMPA) anvendes som eneste antikonsepsjonsmetode av kvinner som behandles med Viramune. Av denne grunn, samt for å redusere risikoen for HIV-smitte, anbefales barriereantikonsepsjon (for eksempel kondom). Når postmenopausal hormonbehandling anvendes samtidig med nevirapin, bør dens terapeutiske effekt følges.

Vekt og metabolske parametre:

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

I kliniske studier har Viramune vært assosiert med en økning i HDL-kolesterol og en generell forbedring i forholdet mellom total- og HDL-kolesterol. I fravær av spesifikke studier er imidlertid den kliniske betydningen av disse funnene ikke kjent. I tillegg har Viramune ikke vist å forårsake glukoseforstyrrelser.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Forekomst av autoimmune sykdommer (som Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert innenfor rammen av immun reaktivering. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandling.

På bakgrunn av tilgjengelige farmakokinetiske data kan samtidig bruk av rifampicin og nevirapin ikke anbefales. Videre er følgende preparater ikke anbefalt i kombinasjon med Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombinasjon med cobicistat), atazanavir (i kombinasjon med ritonavir), fosamprenavir (hvis ikke administrert sammen med lavdose ritonavir) (se pkt. 4.5).

Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pediatrike pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller

med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.

Laktose: Viramune tabletter inneholder 636 mg laktose pr. høyeste anbefalte døgndose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nevirapin inducerer CYP3A og potensielt CYP2B6, med maksimal induksjon innen 2-4 uker etter at kronisk behandling er påbegynt.

Substanser som følger denne metabolismen kan ha reduserte plasmakonsentrasjoner ved samtidig administrering med nevirapin. Det anbefales derfor å nøye følge den terapeutiske effekten av legemidler som metaboliseres via P450 når disse gis i kombinasjon med nevirapin.

Absorpsjonen av nevirapin påvirkes ikke av mat, antacida eller legemidler som er formulert i et alkalisk buffersystem.

Interaksjonsdataene presenteres som geometrisk gjennomsnittsverdi med 90 % konfidensintervall (KI) når disse var tilgjengelige. ND (not determined) = ikke bestemt, ↑ = økt, ↓ = redusert, ↔ = ingen effekt.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale midler</b>		
<b>(NRTIs)</b>		
Didanosin 100-150 mg x 2	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> ND Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Emtricitabin	Emtricitabin hemmer ikke humane CYP 450 enzymer.	Viramune og emtricitabin kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Abakavir	Abakavir hemmet ikke cytokrom P450 isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abakavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Lamivudin 150 mg x 2	Ingen endring i tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum for lamivudin, noe som tyder på at nevirapin ikke har noen induserende effekt på clearance for lamivudin.	Lamivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Stavudin 30/40 mg x 2	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> ND Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapin: Plasmanivåene synes å være uforandret sammenlignet med historiske kontroller.	Stavudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tenofovir 300 mg x 1	Tenofovir-plasmanivåene forblir uforandret ved samtidig administrering	Tenofovir og Viramune kan administreres samtidig uten



	<p>med nevirapin.</p> <p>Nevirapin-plasmanivåene ble ikke endret ved samtidig administrering med tenofovir.</p>	dosejusteringer.
<p>Zidovudin 100-200 mg x 3</p>	<p>Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C<sub>min</sub> ND Zidovudin C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapin: Zidovudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken av nevirapin.</p>	<p>Zidovudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.</p> <p>Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pедиатriske pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.</p>
<b>Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIs)</b>		
<p>Efavirenz 600 mg x 1</p>	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C<sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>Samtidig bruk av efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt 4.4) pga. additiv toksisitet og ingen fordel med hensyn på effekt i forhold til hver NNRTI alene (for resultater fra 2NN-studien, se pkt. 5.1).</p>
<p>Etravirin</p>	<p>Samtidig bruk av etravirin med nevirapin kan forårsake signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonene av etravirin og tap av terapeutisk effekt for etravirin.</p>	<p>Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt 4.4).</p>
<p>Rilpivirin</p>	<p>Interaksjon har ikke vært undersøkt.</p>	<p>Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt 4.4).</p>
<b>Proteasehemmere</b>		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 400/100 mg x 1</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uten nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)</p>	<p>Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir og Viramune anbefales ikke (se pkt 4.4).</p>

	Nevirapin $C_{\min}$ ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin $C_{\max}$ ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2	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 administreres samtidig uten dosejusteringer.
Fosamprenavir 1400 mg x 2	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)	Samtidig bruk av fosamprenavir og Viramune anbefales ikke hvis ikke fosamprenavir gis sammen med ritonavir (se pkt 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg x 2	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 administreres samtidig uten dosejusteringer.
Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg x 2	<u>Voksne pasienter:</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)	Det anbefales å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5 tabletter à 100/25 mg) to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune. Det kreves ingen dosejustering av Viramune ved samtidig administrering med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (mikstur, oppløsning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> x 2	<u>Pediatrike pasienter:</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 barn bør det vurderes å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m <sup>2</sup> to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune, særlig hos pasienter hvor det mistenkes redusert følsomhet for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg x 2	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: Samtidig administrering med ritonavir medfører ingen klinisk relevante endringer i plasmanivåene for nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Sakinavir/ritonavir	De begrensede data som finnes med	Sakinavir/ritonavir og

	sakinavir myke gelatinkapsler forsterket med ritonavir antyder ingen klinisk relevant interaksjon mellom sakinavir forsterket med ritonavir og nevirapin.	Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg x 2	Ingen spesifikk interaksjonsstudie er blitt utført. Begrensede data fra en fase IIa-studie med HIV-infiserte pasienter har vist en klinisk ikke-signifikant 20% reduksjon av tipranavir C <sub>min</sub> .	Tipranavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Fusjonshemmere</b>		
Enfuvirtid	På bakgrunn av substansenes metabolisme, forventes ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Maravirok 300 mg x 1	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) sammenlignet med historiske kontroller.  Nevirapinkonsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Maravirok og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Integrasehemmere</b>		
Elvitegravir/ cobicistat	Interaksjonen har ikke vært undersøkt. Cobicistat, en cytokrom P450 3A inhibitor, hemmer leverenzymene signifikant, så vel som andre metabolismeveier. Samtidig administrering vil derfor sannsynligvis resultere i endrede plasmanivåer for cobicistat og Viramune.	Samtidig administrering av Viramune med elvitegravir i kombinasjon med cobicistat anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg x 2	Ingen kliniske data foreligger. På bakgrunn av raltegravirs metabolisme forventes ingen interaksjoner.	Raltegravir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Antibiotika</b>		
Klaritromycin 500 mg x 2	Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolitt 14-OH klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolitt 14-OH klaritromycin C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolitt 14-OH klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,24 sammenlignet med historiske kontroller.	Eksposeringen for klaritromycin ble signifikant redusert, eksponeringen for 14-OH-metabolitten økt. Siden den aktive metabolitten av klaritromycin har redusert effekt overfor <i>mycobacterium avium-intracellulært kompleks</i> , kan den samlede effekten overfor patogenet være endret. Alternativ behandling til klaritromycin, som azitromycin, bør vurderes. Nøye monitorering med hensyn på leverfunksjonen anbefales.

Rifabutin 150 eller 300 mg x 1	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>En klinisk ikke-relevant økning av tilsynelatende clearance av nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske data ble rapportert.</p>	Ingen signifikant effekt på gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre for rifabutin og Viramune er sett. Rifabutin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer. På grunn av høy interindividuell variabilitet, kan imidlertid noen pasienter få betydelig økning i rifabutin eksponering og kan ha høyere risiko for rifabutin-toksisitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering.
Rifampicin 600 mg x 1	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C<sub>min</sub> ND Rifampicin C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C<sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C<sub>max</sub> ↓ 0,50 sammenlignet med historiske kontroller.</p>	Samtidig administrering av rifampicin og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4). Leger som har behov for å behandle pasienter som også har tuberkulose og som bruker regimer som innbefatter Viramune, bør vurdere å bruke rifabutin i stedet.
<b>Antimykotika</b>		
Flukonazol 200 mg x 1	<p>Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin: Eksponering: ↑100 % sammenlignet med historiske data hvor nevirapin var administrert alene.</p>	På grunn av risiko for økt eksponering for Viramune, bør forsiktighet utvises hvis legemidlene gis samtidig, og pasientene må følges nøye.
Itrakonazol 200 mg x 1	<p>Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C<sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C<sub>max</sub> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for nevirapin.</p>	Doseøkning bør vurderes for ittrakonazol når disse to legemidlene administreres samtidig.
Ketokonazol 400 mg x 1	<p>Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C<sub>min</sub> ND Ketokonazol C<sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin: Plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.</p>	Samtidig administrering av ketokonazol og Viramune anbefales ikke (se pkt 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDLER FOR KRONISK HEPATITT B OG C</b>		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av adefovir (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Adefovir påvirket ingen av de vanlige CYP-isoformene kjent for å være	Adefovir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.

	involvert i human legemiddelmetabolisme og utskilles renalt. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	
Entecavir	Entecavir er ikke et substrat, en induser eller en inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymer. På grunn av metabolismeveien for entecavir forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon.	Entecavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Interferoner (pegylerte interferoner alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kjent effekt på CYP 3A4 eller 2B6. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Interferoner og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av ribavirin (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Ribavirin inhiberer ikke cytokrom P450-enzymene, og det er ingen bevis fra toksisitetsstudier på at ribavirin inducerer leverenzymene. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Ribavirin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Telbivudin	Telbivudin er ikke et substrat, induser eller inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymet. På grunn av metabolismeveien for telbivudin forventes ingen relevante legemiddelinteraksjoner.	Telbivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiske parametre for cimetidin er sett.  Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Interaksjonen mellom nevirapin og det antitrombotiske legemidlet warfarin er komplisert, med mulighet for både økning og reduksjon i koagulasjonstiden ved samtidig bruk.	Antikoagulasjonsnivået må følges nøye.
<b>ANTIKONSEPSJONSMIDLER</b>		
Depot-medroksyprogesteron-acetat (DMPA) 150 mg hver 3. mnd	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin $C_{max}$ ↑ 1,20	Samtidig administrering av Viramune endret ikke den ovulasjonshemmende effekten av DMPA. DMPA og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Etinyløstradiol (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)	Orale hormonelle antikonsepsjonsmidler må ikke brukes som eneste antikonsepsjonsmiddel for kvinner som tar Viramune (se pkt. 4.4). Passende doser av andre
Noretindron (NET) 1,0 mg x 1	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET $C_{min}$ ND NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

		hormonelle antikonsepsjonsmidler (orale eller andre administrasjonsformer) enn DMPA i kombinasjon med Viramune, er ikke fastsatt med hensyn på sikkerhet og effekt.
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dosering	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C <sub>min</sub> ND Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadon-pasienter som starter Viramune -behandling bør følges med tanke på seponeringssymptomer og metadondosen justeres etter behov.
<b>PLANTELEGEMIDLER</b>		
Hypericum Perforatum (Johannesurt)	Serumkonsentrasjonene av nevirapin kan reduseres ved samtidig bruk av plantelegemidlet johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddel-metaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Plantelegemidler som inneholder johannesurt må ikke brukes samtidig med Viramune (se pkt. 4.3). Hvis pasienten allerede bruker johannesurt, bør nevirapinkonsentrasjonen og hvis mulig, virusnivåene kontrolleres, og johannesurt seponeres. Nevirapinkonsentrasjonene kan øke når johannesurt seponeres. Det kan derfor være nødvendig å justere Viramune-dosen. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter at behandling med johannesurt er avsluttet.

Annen informasjon:

Nevirapin-metabolitter: Studier med humane lever-mikrosomer indikerte at dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter ikke ble påvirket av tilstedeværelsen av dapson, rifabutin, rifampicin og trimetoprim/sulfametoksazol. Ketokonazol og erytromycin inhiberte signifikant dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør ikke bruke orale antikonseptiva som eneste prevensjonsmetode, fordi nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av slike legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Tilgjengelige data indikerer ingen misdannelser eller toksiske effekter på fosteret eller det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Det ble ikke påvist teratogene effekter i reproduksjonsstudier i drektige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen velkontrollerte kliniske studier på gravide kvinner. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner (se pkt. 4.4). Siden levertoksisitet forekommer hyppigere hos kvinner med CD4-tall over 250 celler/mm<sup>3</sup> med målbart HVI-1 RNA i plasma (50 eller flere kopier/ml), bør disse forholdene tas i betraktning ved vurdering av terapien (se pkt. 4.4). Det finnes ikke tilstrekkelig bevis for å fastslå at den manglende økning i risiko for toksisitet som er sett hos forhandlede kvinner med ikke-målbar

viral belastning (mindre enn 50 kopier/ml HIV-1 i plasma) og CD4-tall over 250 celler/m<sup>3</sup> ved behandlingsstart med nevirapin også gjelder for gravide kvinner. I alle de randomiserte studier der dette spesielt ble sett på, var gravide kvinner ekskludert og gravide kvinner var underrepresentert i både kohortstudier og i metaanalyser.

#### Amming

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer..

#### Fertilitet

Det ble sett nedsatt fertilitet hos rotter i reproduksjonstoksisitetsstudier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det finnes ingen spesifikke undersøkelser vedrørende evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør likevel bli informert om at de kan oppleve bivirkninger som tretthet (fatigue) ved behandling med Viramune. Forsiktighet bør utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever tretthet bør de unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De bivirkninger som har vært hyppigst rapportert med Viramune, i alle kliniske studier, er hudutslett, allergiske reaksjoner, hepatitt, unormale leverfunksjonsverdier, kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter, tretthet, feber, hodepine og myalgi.

Erfaring etter markedsføring har vist at de alvorligste bivirkningene er Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, alvorlig hepatitt/leversvikt og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati, samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

#### Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Følgende bivirkninger som kan ha en årsakssammenheng til behandling med Viramune er rapportert. Estimert frekvens er basert på samlede data fra kliniske studier for bivirkninger som anses relatert til behandling med Viramune.

Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Vanlige                      granulocytopeni

Mindre vanlige        anemi

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Vanlige                      hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk reaksjon, angioødem, urtikaria)

Mindre vanlige        anafylaktisk reaksjon

Sjeldne                      legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer

#### *Nevrologiske sykdommer*

Vanlige                      hodepine

#### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige                      kvalme, oppkast, abdominalsmerter, diaré

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

Vanlige            hepatitt (inkludert alvorlig og livstruende levertoksisitet) (1,9 %)  
Mindre vanlige    gulsott  
Sjeldne            fulminant hepatitt (som kan være fatal)

#### *Hud- og underhudssykdommer*

Svært vanlige      hudutslett (12,5 %)  
Mindre vanlige    Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse (som kan være fatal)  
(0,2 %), angioødem, urtikaria

#### *Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

Mindre vanlige    artralgi, myalgi

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Vanlige            pyreksi, tretthet

#### *Undersøkelser*

Vanlige            unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økte leverenzymer, hypertransaminasemi)  
Mindre vanlige    redusert fosfor i blod, økt blodtrykk

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I studie 1100.1090, hvor de fleste relaterte bivirkningene (n=28) ble rapportert, hadde pasienter som fikk placebo en høyere forekomst av granulocytopeni (3,3 %) enn pasienter som fikk nevirapin (2,5 %).

Anafylaktisk reaksjon er blitt observert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke i randomiserte, kontrollerte kliniske studier. Frekvensen ble estimert utifra en statistisk beregning basert på totalt antall pasienter som fikk nevirapin i randomiserte, kontrollerte kliniske studier (n=2718).

Redusert fosfor i blod og økt blodtrykk ble observert i kliniske studier ved samtidig administrering med tenofovir/emtricitabin.

#### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pankreatitt, perifer neuropati og trombocytopeni er rapportert når nevirapin er brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkningene forbindes ofte med andre antiretrovirale midler og kan forventes når nevirapin brukes i kombinasjon med andre midler. Det er imidlertid usannsynlig at disse bivirkningene er forårsaket av nevirapin. Sjeldne tilfeller av lever- og nyresvikt er rapportert.

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### *Hud og subkutane vev*

Den vanligste kliniske toksiske effekten av nevirapin er hudutslett. Hudutslett relatert til Viramune opptrådte hos 12,5 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling i kontrollerte studier.



Hudutslettene er vanligvis milde til moderate makulopapulære, erytematøse huderupsjoner, med eller uten pruritus, lokalisert til kroppen, ansiktet og ekstremitetene. Hypersensitivitet (anafylaktisk reaksjon, angioødem og urtikaria) er rapportert. Hudutslettene forekommer alene eller i kombinasjon med legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer karakterisert ved utslett i forbindelse med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon.

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har inntruffet hos pasienter som behandles med nevirapin. Dødelige tilfeller av SJS, TEN og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer er rapportert. De fleste av de alvorlige tilfellene av hudutslett inntrådte i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Noen tilfeller krevde hospitalisering og i ett tilfelle var kirurgisk intervensjon nødvendig (se pkt. 4.4).

#### *Lever og galleveier*

De hyppigst observerte avvik i laboratorieprøver var forhøyede leverfunksjonsverdier (LFT) som ALAT, ASAT, gamma-GT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk økning av gamma-GT forekommer hyppigst. Tilfeller av gulsott er rapportert. Tilfeller av hepatitt (alvorlige eller livstruende levertoksisitet, også fulminant hepatitt med dødelig utgang) er rapportert hos pasienter behandlet med nevirapin. Den mest uttalte risikofaktor for en alvorlig leverreaksjon var forhøyede leverfunksjonsverdier før start av behandlingen. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Basert på erfaring fra kliniske studier med 361 pediatriske pasienter hvor de fleste fikk kombinasjonsbehandling med ZDV eller/og ddI, var de hyppigst rapporterte bivirkningene relatert til nevirapin de samme som hos voksne. Granulocytopeni ble hyppigere observert hos barn. I en åpen klinisk studie (ACTG 180), forekom legemiddelrelatert granulocytopeni hos 5/37 (13,5 %) pasienter. I ACTG 245, en dobbel blind placebokontrollert studie, var frekvensen av alvorlig legemiddelrelatert granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerte tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller Stevens-Johnson/toksisk epidermal nekrolyse syndrom er rapportert i denne populasjonen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det foreligger intet kjent antidot som kan anvendes ved overdosering med nevirapin. Tilfeller av overdosering med Viramune er rapportert ved doser fra 800 til 6000 mg daglig i inntil 15 dager. Pasientene har vist ødem, erythema nodosum, tretthet, feber, hodepine, søvnløshet, kvalme, lungeinfiltrat, hudutslett, svimmelhet, oppkast, forhøyede transaminaser og vekttap. Alle disse effektene avtok da nevirapin ble seponert.

#### Pediatrik populasjon

Det er rapportert ett tilfelle av massiv utilsiktet overdose hos en nyfødt. Den inntatte dosen var 40 ganger den anbefalte dosen på 2 mg/kg/dag. Det ble observert mild isolert nøytropeni og hyperlaktatemi, som forsvant spontant i løpet av en uke uten noen kliniske komplikasjoner. Ett år senere var barnets utvikling fortsatt normal.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05A G01.

### Virkningsmekanisme

Nevirapin er en ikke-nukleosid revers transkriptase hemmer (NNRTI) av HIV-1. Nevirapin er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 revers transkriptase, men har ingen biologisk signifikant hemmende effekt på HIV-2 revers transkriptase eller på eukaryot DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , eller  $\delta$ .

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin hadde en median EC<sub>50</sub>-verdi (konsentrasjon som fører til 50 % hemming) på 63 nM mot en samling av gruppe M HIV-1-isolater fra clade A, B, C, D, F, G og H, og sirkulerende rekombinante former ("circulating recombinant forms", CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG og CRF12\_BF som replikerer i humane embryonale 293 celler fra nyre. I en samling på 2923 kliniske isolater, hovedsakelig subtype B HIV-1, var gjennomsnittlig EC<sub>50</sub>-verdi 90 nM. Tilsvarende EC<sub>50</sub>-verdier oppnås når den antivirale aktiviteten av nevirapin måles i mononukleære celler fra perifert blod, makrofager som stammer fra monocytter eller lymfoblastoid cellelinje. Nevirapin hadde ingen antiviral aktivitet mot isolater fra gruppe O HIV-1- eller HIV-2-isolater i cellekulturer.

Nevirapin i kombinasjon med efavirenz viste en kraftig antagonistisk anti-HIV-1 aktivitet *in vitro* (se pkt. 4.5). Nevirapin var additiv til antagonistisk med proteasehemmeren ritonavir eller fusjonshemmeren enfuvirtid. Nevirapin viste additiv til synergistisk anti-HIV-1 aktivitet i kombinasjon med proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir og tipranavir, og NRTIene abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin. Anti-HIV-1 aktiviteten av nevirapin ble motvirket av anti-HBV-legemidlet adefovir og anti-HCV-legemidlet ribavirin *in vitro*.

### Resistensutvikling

HIV-1-isolater med nedsatt følsomhet (100-250 ganger) til nevirapin er påvist i cellekultur. Genotypisk analyse viste mutasjoner i HIV-1 RT-genet Y181C og/eller V106A avhengig av anvendt virusstamme og cellelinje. Tid til utvikling av nevirapinresistens i cellekultur endret seg ikke når utvalget inkluderte nevirapin i kombinasjon med flere andre NNRTI-preparater.

Genotypisk analyse av isolater fra antiretroviralt naive pasienter som opplevde virologisk svikt (n=71) etter å ha tatt nevirapin en gang daglig (n=25) eller to ganger daglig (n=46) i kombinasjon med lamivudin eller stavudin i 48 uker, viste at isolater fra henholdsvis 8/25 og 23/46 pasienter inneholdt én eller flere av de følgende NNRTI-resistensassosierte substitusjonene: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

### Kryss-resistens

En rask fremvekst av HIV-stammer som er kryss-resistente mot NNRTI-preparater er observert *in vitro*. Kryss-resistens overfor efavirenz er forventet etter virologisk svikt med nevirapin. Avhengig av testresultatene for resistens, kan det deretter brukes en behandling som inneholder etravirin. Kryss-resistens mellom nevirapin og enten HIV protasehemmere, HIV integrasehemmere eller HIV inngangshemmere er ikke sannsynlig fordi de involverte enzyimmålene er forskjellige. Tilsvarende er potensialet for kryss-resistens mellom nevirapin og NRTI-preparater lavt fordi molekylene har forskjellige bindingssteder på revers transkriptase.

## Kliniske resultater

Behandling med Viramune er undersøkt både hos tidligere ubehandlede pasienter og hos pasienter som tidligere er behandlet med andre HIV-medikamenter.

### Studier hos tidligere ubehandlede pasienter

#### *2NN-studien*

Den doble ikke-nukleosidstudien 2NN var en randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie som sammenlignet NNRTI-preparatene nevirapin, efavirenz og begge legemidlene gitt sammen.

1216 pasienter med > 5000 plasma HIV-1 RNA-kopier/ml ved baseline, som var tidligere ubehandlet med antiretroviral terapi, fikk Viramune 400 mg én gang daglig, Viramune 200 mg to ganger daglig, efavirenz 600 mg én gang daglig, eller Viramune (400 mg) og efavirenz (800 mg) én gang daglig pluss stavudin og lamivudin i 48 uker.

Primært endepunkt, behandlingssvikt, ble definert som mindre enn 1 log<sub>10</sub>-reduksjon i plasma HIV-1 RNA de første 12 ukene, eller to påfølgende målinger på mer enn 50 kopier/ml fra og med uke 24, eller sykdomsprogresjon.

Median alder var 34 år, og omtrent 64 % av pasientene var menn, median CD4 celleantall var henholdsvis 170 celler/mm<sup>3</sup> i gruppen som fikk Viramune to ganger daglig og 190 celler/mm<sup>3</sup> i gruppen som fikk efavirenz. Det var ingen signifikante forskjeller i demografiske og baseline egenskaper mellom behandlingsgruppene.

Den forutbestemte primære effektsammenligningen var mellom behandlingsgruppen som fikk Viramune to ganger daglig og gruppen som fikk efavirenz.

Behandlingene med nevirapin to ganger daglig og med efavirenz var ikke signifikant forskjellige (p = 0,091) når det gjelder effekt målt som behandlingssvikt eller enhver komponent av behandlingssvikt, inkludert virologisk svikt.

Samtidig bruk av nevirapin (400 mg) pluss efavirenz (800 mg) var assosiert med høyest frekvens av kliniske bivirkninger og med størst andel behandlingssvikt (53,1 %). Fordi behandlingen med nevirapin pluss efavirenz ikke hadde tilleggseffekt og forårsaket flere bivirkninger enn hvert legemiddel separat, er denne behandlingen ikke anbefalt.

Tjue prosent av pasientene som fikk nevirapin to ganger daglig og 18 % av pasientene som fikk efavirenz hadde minst én klinisk bivirkning grad 3 eller 4. Klinisk hepatitt rapportert som klinisk bivirkning inntraff hos henholdsvis 10 (2,6 %) pasienter i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og 2 (0,5 %) pasienter i gruppen som fikk efavirenz. Andelen pasienter som fikk leverassosiert laboratorietoksisitet av minst grad 3 eller 4 var 8,3 % for nevirapin to ganger daglig og 4,5 % for efavirenz. For pasientene med leverassosiert laboratorietoksisitet grad 3 eller 4, var andelen som også var infisert med hepatitt B- eller hepatitt C-virus 6,7 % og 20,0 % i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og 5,6 % og 11,1 % i gruppen som fikk efavirenz.

#### *2NN Tre års oppfølgingsstudie*

Dette er en retrospektiv multisenterstudie som sammenligner 3 års antiviral effekt av Viramune og efavirenz i kombinasjon med stavudin og lamivudin i 2NN-pasienter fra uke 49 til uke 144. Pasientene som deltok i 2NN-studien og fortsatt var under aktiv oppfølging ved uke 48, da studien ble lukket, og som fortsatt ble behandlet på studieklinikken, ble spurt om å delta i denne studien. Primære studieendepunkter (prosent pasienter med behandlingssvikt) og sekundære studieendepunkter samt fast terapi var tilsvarende som for den originale 2NN-studien.

En varig respons på Viramune over minst tre år ble dokumentert i denne studien, og ekvivalens innen et 10 % område mellom Viramune 200 mg to ganger daglig og efavirenz ble vist for behandlingssvikt. Det ble ikke vist statistisk signifikante forskjeller mellom efavirenz og Viramune 200 mg to ganger daglig verken for primære ( $p = 0,92$ ) eller sekundære endepunkter.

### Studier hos tidligere behandlede pasienter

#### *NEFA-studien*

NEFA-studien er en kontrollert, prospektiv, randomisert studie som evaluerte behandlingsmuligheter for pasienter som går over fra proteasehemmer-basert behandling med udetekterbar belastning til enten Viramune, efavirenz eller abacavir.

Studien fordelte tilfeldig 460 voksne som tok to nukleosid revers transkriptasehemmere og minst én proteasehemmer, og som hadde hatt plasma HIV-1 RNA-nivåer på mindre enn 200 kopier/ml minimum de seks siste månedene, til å endre fra proteasehemmer til Viramune (155 pasienter), efavirenz (156), eller abacavir (149).

Det primære studieendepunktet var død, progresjon til AIDS, eller en økning i HIV-1 RNA-nivåer til 200 kopier eller mer per ml.

Ved 12 måneder var Kaplan-Meier-estimatene for sannsynligheten for å nå endepunktet 10 % i Viramune-gruppen, 6 % i efavirenzgruppen, og 13 prosent i abacavirgruppen ( $P=0,10$  i følge en ”intention-to-treat”-analyse).

Samlet forekomst av bivirkninger var signifikant lavere i gruppen som fikk abacavir (61 pasienter, eller 41 %) enn i nevirapingruppen (83 pasienter, eller 54 %) eller efavirenzgruppen (89 pasienter, eller 57 %). Signifikant færre pasienter avbrøt legemidlet på grunn av bivirkninger i abacavirgruppen (9 pasienter, eller 6 %) enn i nevirapingruppen (26 pasienter, eller 17 %) eller efavirenzgruppen (27 pasienter, eller 17 %).

### Perinatal transmisjon

En rekke studier som har undersøkt bruken av Viramune i forhold til perinatal overføring er gjennomført, spesielt HIVNET 012. Denne studien viste en signifikant reduksjon i overføring ved bruk av enkeltdose nevirapin (13,1 % ( $n = 310$ ) i Viramune gruppen versus 25,1 % ( $n = 308$ ) i den ultrakorte zidovudingruppen ( $p = 0,00063$ ). Monoterapi med Viramune har vært assosiert med utviklingen av NNRTI-resistens. Enkeltdose nevirapin hos mor eller spedbarn kan føre til redusert effekt hvis et HIV behandlingsregime som bruker nevirapin startes opp senere innen 6 måneder eller mindre hos disse pasientene. Kombinasjon av andre antiretrovirale midler med enkeltdose nevirapin svekker utviklingen av nevirapinresistens. Der andre antiretrovirale legemidler er tilgjengelige, bør enkeltdoserregimet med Viramune kombineres med tillegg av andre effektive antiretrovirale legemidler (som anbefalt i internasjonalt anerkjente retningslinjer).

Den kliniske relevansen av disse dataene for europeiske populasjoner har ikke blitt etablert. Videre kan risikoen for hepatotoksitet hos mor og barn ikke utelukkes dersom Viramune brukes som enkeltdose for å forebygge vertikal overføring av HIV-1-infeksjon.

### Pediatrik populasjon

Resultatene fra en 48ukers analyse av den sørafrikanske studien BI 1100.1368 bekreftet at dosegruppene 4/7 mg/kg og 150 mg/m<sup>2</sup> var godt tolerert og effektive i behandlingen av antiretroviral-naive barn. En tydelig bedring i CD4+ celle-prosent ble observert fram til uke 48 for begge dosegrupper. Begge doseringsregimene reduserte dessuten virusmengden effektivt. Ingen uventede sikkerhetsfunn ble observert i noen av dosegruppene i denne 48ukers studien.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Viramune tabletter og mikstur (suspensjon) er vist å være bioekvivalente og er utskiftbare ved doser opp til 200 mg.

**Absorpsjon:** Nevirapin absorberes godt (> 90 %) etter oral administrering til friske frivillige og til voksne pasienter med HIV-1 infeksjon. Den absolutte biotilgjengeligheten hos 12 voksne friske frivillige var  $93 \pm 9$  % (gjennomsnitt  $\pm$  SD) etter oralt inntak av en 50 mg tablett og  $91 \pm 8$  % etter inntak av en oral løsning. En maksimal plasmakonsentrasjon av nevirapin på  $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $7,5$   $\mu\text{M}$ ) ble oppnådd 4 timer etter inntak av en enkeltdose på 200 mg. Ved gjentatt dosering synes maksimalkonsentrasjonen av nevirapin å øke lineært i doseintervallet 200-400 mg/døgn. Data rapportert i litteraturen fra 20 pasienter med HIV-infeksjon, tyder på en steady state  $C_{\text{max}}$  på  $5,74$   $\mu\text{g/ml}$  ( $5,00$ - $7,44$ ) og  $C_{\text{min}}$  på  $3,73$   $\mu\text{g/ml}$  ( $3,20$ - $5,08$ ) med AUC på  $109,0$   $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0$ - $143,5$ ) hos pasienter som tar 200 mg nevirapin 2 ganger daglig. Andre publiserte data støtter disse konklusjonene. Effekt over lang tid synes mest sannsynlig hos pasienter som har laveste plasmakonsentrasjon av nevirapin over  $3,5$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Distribusjon:** Nevirapin er lipofilt og foreligger hovedsakelig uionisert ved fysiologisk pH. Etter intravenøs administrasjon til voksne friske frivillige var distribusjonsvolumet ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, noe som indikerer en omfattende distribusjon hos mennesker. Nevirapin passerer lett over placenta og gjenfinnes i morsmelk. Ved plasmakonsentrasjoner i området  $1$ - $10$   $\mu\text{g/ml}$  er 60 % av nevirapin bundet til plasmaproteiner. Nevirapinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken ( $n = 6$ ) ble funnet å være 45 % ( $\pm 5$  %) av plasmakonsentrasjonen, noe som tilsvarer den fraksjon i plasma som ikke bindes til plasmaproteiner.

**Biotransformasjon og eliminasjon:** *In vivo* studier hos mennesker og *in vitro* studier med humane lever mikrosomer har påvist at nevirapin gjennomgår en omfattende cytokrom P450 (oksidativ) biotransformasjon til en rekke hydroksylerte metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer at den oksidative metabolismen av nevirapin i hovedsak medieres via P450 isoenzymer i CYP3A familien, selv om også andre isoenzymer kan spille en sekundær rolle. I en massebalanse/ekskresjons studie med på 8 friske frivillige menn som ble dosert til steady state med nevirapin 200 mg to ganger/døgn og deretter fikk  $50$  mg  $C^{14}$ -merket nevirapin, ble  $91,4 \pm 10,5$  % av den radiomerkede dosen gjenfunnet, med urin ( $81,3 \pm 11,1$  %) som hovedekskresjonsvei sammenlignet med fæces ( $10,1 \pm 1,5$  %). Mer enn 80 % av radioaktiviteten i urin forelå som glukuronidkonjugater av hydroksylerte metabolitter. Cytokrom P450 metabolisme, glukuronidkonjugasjon og ekskresjon av glukuronidkonjugatene i urin er følgelig hovedveien for nevirapin biotransformasjon og eliminasjon hos mennesker. Bare en liten fraksjon (< 5 %) av radioaktiviteten i urin (< 3 % av totaldosen) var uomdannet nevirapin, og renal ekskresjon spiller følgelig en ubetydelig rolle i eliminasjonen av uomdannet nevirapin.

Det er vist at nevirapin kan indusere cytokrom P450. Farmakokinetikken til denne autoinduksjonen karakteriseres av en 1,5 til 2 ganger økning i den tilsynelatende clearance når nevirapin doseres oralt (200-400 mg/dag) i to til fire uker, sammenlignet med clearance etter en tilsvarende enkeltdose. Autoinduksjonen medfører også en tilsvarende nedgang i den terminale halveringstiden for nevirapin i plasma, fra omkring 45 timer etter en enkeltdose til 25-30 timer når preparatet doseres 200-400 mg/døgn som gjentatt dosering.

**Nedsatt nyrefunksjon:** Farmakokinetikken av en enkeltdose nevirapin er sammenlignet hos 23 pasienter med mild ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), moderat ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) eller alvorlig nyredysfunksjon ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), nyresvikt eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse, samt hos 8 pasienter med normal nyrefunksjon ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nedsatt nyrefunksjon (mild, moderat og alvorlig) medførte ingen signifikant endring av farmakokinetikken av nevirapin. Hos pasienter med dialysekrevene ESRD fant man en reduksjon på 43,5 % i nevirapin AUC etter en ukes behandling. Det var også en akkumulering av nevirapin hydroksymetabolitter i plasma. Resultatene tyder på at å gi en tilleggsdose på 200 mg Viramune etter hver dialysebehandling kan være nyttig for å motvirke effekten av dialysen på nevirapin clearance. For pasienter med  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min kreves ingen justering av nevirapin -dosen.

**Nedsatt leverfunksjon:** Det er utført en steady-state studie som sammenligner 46 pasienter med mild ( $n=17$ ; Ishak Score 1-2), moderat ( $n=20$ ; Ishak Score 3-4)

eller alvorlig (n=9; Ishak Score 5-6, 8 pasienter med Child-Pugh klasse A, Child-Pugh klasse ikke relevant hos 1 pasient) leverfibrose som mål på nedsatt leverfunksjon.

Pasientene fikk antiretroviral terapi som inneholdt Viramune 200 mg to ganger daglig i minst 6 uker før farmakokinetisk prøvetaking. Median terapivarighet var 3,4 år. I denne studien ble den farmakokinetiske fordelingen ved gjentatt dosering ikke endret for nevirapin og de fem oksidative metabolittene.

Imidlertid hadde ca. 15 % av disse pasientene med leverfibrose nevirapin bunnkonsentrasjoner over 9000 ng/ml (2 ganger gjennomsnittlig vanlig bunnkonsentrasjon). Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør følges nøye for tegn på legemiddelindusert toksisitet.

I en enkeltdose farmakokinetikkstudie av 200 mg nevirapin hos HIV-negative pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, n=6; Child-Pugh klasse B, n=4) ble det observert en signifikant økning i AUC for nevirapin hos en Child-Pugh klasse B pasient med ascites, noe som tyder på at hos pasienter med forverret leverfunksjon og ascites, kan det være en risiko for akkumulering av nevirapin i den systemiske sirkulasjonen. Fordi nevirapin induserer sin egen metabolisme ved gjentatt dosering, er det ikke sikkert denne enkeltdosestudien vil reflektere innvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken ved gjentatt dosering (se pkt. 4.4).

#### *Kjønn og eldre*

I den multinasjonale 2NN studien, ble det utført en populasjonsfarmakokinetisk substudie av 1077 pasienter, hvorav 391 kvinner. Kvinnelige pasienter viste 13,8 % lavere nevirapin-clearance enn mannlige pasienter. Denne forskjellen anses ikke som klinisk relevant. Siden verken kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) påvirket nevirapin-clearance, kan effekten av kjønn ikke forklares ut fra kroppsstørrelse. Farmakokinetikken til nevirapin hos HIV-1 smittede voksne ser ikke ut til å forandres med alder (19 – 68 år) eller med rase (farget, latinamerikansk eller kaukasisk). Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år.

#### *Pediatrik populasjon:*

Data angående farmakokinetikken av nevirapin kommer fra to hovedkilder: En 48 ukers barnestudie fra Sør-Afrika (BI 1100.1368) som omfatter 123 HIV-1 positive, antiretroviral-naive pasienter i alderen 3 måneder til 16 år, og en samlet analyse av fem protokoller fra Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) som omfatter 495 pasienter i alderen 14 dager til 19 år.

Farmakokinetiske data fra 33 pasienter (alder 0,77-13,7 år) i gruppen med intensiv prøvetaking, viste at clearance for nevirapin økte med økende alder på en måte som er forenlig med økende kroppsoverflate. En nevirapindosering på 150 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig (etter en to-ukers innledningsperiode med 150 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig) ga geometrisk gjennomsnitt eller gjennomsnittlig nevirapin bunnkonsentrasjoner mellom 4-6 µg/ml (som beregnet fra voksne data). Dessuten var de observerte bunnkonsentrasjonene av nevirapin sammenlignbare mellom de to metodene.

Samlet analyse av Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protokollene 245, 356, 366, 377 og 403, gjorde det mulig å evaluere barn under 3 måneder (n=17) som var inkludert i disse PACTG studiene. De observerte plasmakonsentrasjonene av nevirapin var i samme område som observert for voksne og resten av barnepopulasjonen, men varierte mer mellom pasientene, særlig i annen levemåned.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker andre enn de som ble observert i de kliniske studiene, basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. I karsinogenisitetstudier induserer nevirapin levertumorer hos rotte og mus. Disse funnene skyldes sannsynligvis at nevirapin induserer leverenzymmer, og ikke en genotoksisk virkningsmekanisme.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Laktose (som monohydrat)  
Povidon K25  
Natriumstivelseglykolat  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Startpakning

Polyvinylklorid (PVC)/aluminiumsbliester (bliesterark à 7 tabletter). Kartong inneholdende 2 bliesterark (14 tabletter).

#### Vedlikeholdspakning

Polyvinylklorid (PVC)/aluminiumsbliester (bliesterark à 10 tabletter). Kartonger inneholdende 6 eller 12 bliesterark (60 eller 120 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 1998

Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Viramune 50 mg/5 ml mikstur, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat).

Hver flaske inneholder 2,4 g nevirapin (som hemihydrat) i 240 ml Viramune mikstur, suspensjon.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 150 mg sukrose, 162 mg sorbitol, 1,8 mg metylparahydroksybenzoat og 0,24 mg propylparahydroksybenzoat.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt»

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit til nesten hvit homogen suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Viramune i kombinasjon med andre antiretrovirale midler er indisert til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn i alle aldre (se pkt. 4.2).

Den kliniske erfaringen med Viramune kommer hovedsakelig fra kombinasjonsbehandling med nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIs). Videre behandling etter Viramune bør velges ut fra klinisk erfaring og resistenstesting (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viramune skal administreres av leger med erfaring innen behandling av HIV infeksjon.

#### Dosering

*Pasienter 16 år og eldre:*

Anbefalt dosering for Viramune er 20 ml (200 mg) mikstur en gang daglig de første 14 dagene (denne innledningsperioden bør anvendes da den har vist seg å redusere frekvensen av hudutslett), deretter 20 ml (200 mg) mikstur to ganger daglig i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler.

Viramune finnes også som tablett 200 mg til pasienter 16 år eller eldre, eller til eldre barn som veier 50 kg eller mer eller som har kroppsoverflate (BSA) over 1,25 m<sup>2</sup>.

Dersom det oppdages at en dose er glemt innen 8 timer etter at den skulle vært tatt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig. Dersom det er gått mer enn 8 timer etter at den skulle vært tatt, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tidspunkt.

### *Faktorer for vurdering av dosen*

Hos pasienter som får utslett ved dosering 200 mg/dag (4 mg/kg/dag eller 150 mg/m<sup>2</sup>/dag til barn) i løpet av innledningsperioden på 14 dager, skal Viramune-dosen ikke økes før utslettet har forsvunnet. Utslett skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Doseringen på 200 mg en gang daglig bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens.

Pasienter som avbryter nevirapin behandlingen i mer enn 7 dager skal starte på nytt med det anbefalte doseringsregimet ved å benytte innledningsperioden over 2 uker.

Det forekommer toksiske reaksjoner som krever avbrudd i Viramune-behandlingen (se pkt. 4.4).

### *Eldre*

Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med dialyse anbefales ytterligere en dose på 200 mg nevirapin etter hver dialysebehandling. Pasienter med CL<sub>cr</sub> ≥ 20 ml/min krever ingen dosejustering, se pkt. 5.2.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Nevirapin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pediatrisk populasjon*

Den totale døgndosen skal ikke overskride 400 mg for noen pasient. Viramune kan doseres til barn etter kroppsoverflate (Body Surface Area = BSA) eller etter kroppsvekt på følgende måte:

Ved bruk av BSA etter Mostellers formel er anbefalt peroral dose til barn i alle aldre, 150 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig i 2 uker, deretter 150 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig.

Beregning av volum av Viramune mikstur (50 mg/5 ml) for dosering 150 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate (BSA) til barn:

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

Mostellers formel: 
$$\text{Kroppsoverflate, BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Wt (kg)}}{3600}}$$

Ved dosering etter kroppsvekt er anbefalt peroral dose for barn opptil 8 år 4 mg/kg en gang daglig i to uker, deretter 7 mg/kg to ganger daglig. Anbefalt dose til barn 8 år og eldre er 4 mg/kg en gang daglig i to uker, deretter 4 mg/kg to ganger daglig.

Beregning av volum av Viramune mikstur (50 mg/5 ml) for dosering til barn etter innledningsperioden på to uker:

Vekt (kg) for pasienter < 8 år, dosering 7 mg/kg kroppsvekt	Vekt (kg) for pasienter ≥ 8 år, dosering 4 mg/kg kroppsvekt	Volum (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Hos alle pasienter under 16 år som behandles med Viramune mikstur bør vekten eller kroppsoverflaten (BSA) kontrolleres regelmessig for å vurdere om dosejustering er nødvendig.

#### Administrasjonsmåte

Det er viktig at hele den oppmålte dosen administreres. Som hjelp kan du bruke en doseringssprøyte. Hvis annet måleredskap brukes (f.eks målebeger eller teskje for større doser) skal det skylles grundig med vann, og skyllingen skal også administreres til pasienten. Viramune kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Re-administrasjon til pasienter som har seponert behandlingen permanent pga alvorlig hudutslett, utslett i kombinasjon med allmenne symptomer, hypersensitivitetsreaksjoner eller klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) eller pasienter som før behandling har ASAT/ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på < 5 ganger øvre referanseverdi.

Re-administrasjon til pasienter som ved tidligere Viramune-behandling har hatt ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi og som har vist ny stigning av leverfunksjonsverdiene ved readministrering av Viramune (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av nevirapin (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Viramune skal kun anvendes i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

Viramune skal ikke brukes som eneste antiretrovirale middel siden monoterapi med antiretrovirale midler har vist seg å resultere i virusresistens.

**De første 18 ukene av behandlingen med nevirapin er en kritisk periode som krever nøye overvåking av pasientene for å oppdage mulige symptomer på alvorlige og livstruende hudreaksjoner (inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) og alvorlig hepatitt/leversvikt. Risikoen for lever- og hudreaksjoner er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen for enhver form for leverreaksjon vedvarer imidlertid utover denne perioden, og kontrollen bør fortsette med hyppige intervall. Kvinner og pasienter med høye CD4-tall (> 250 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne kvinner og > 400 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne menn) ved start av nevirapin behandlingen er forbundet med høyere risiko for leverbivirkninger dersom pasienten har målbart HIV-1 RNA i plasma – dvs. konsentrasjon  $\geq$  50 kopier/ml ved behandlingstart med nevirapin . Alvorlig og livstruende levertoksisitet er blitt observert i kontrollerte og ukontrollerte studier hovedsakelig hos pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml. nevirapin skal derfor ikke initieres hos voksne kvinner med CD4-tall større enn 250 celler /mm<sup>3</sup> eller hos voksne menn med CD4-tall større enn 400 celler/mm<sup>3</sup> som har målbart HIV-1 RNA i plasma, dersom ikke fordelene ved behandlingen oppveier risikoen.**

**I enkelte tilfeller har en leverskade utviklet seg til tross for avbrutt behandling. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på hepatitt, alvorlig hudreaksjon eller hypersensitivitetsreaksjoner må seponere nevirapin og søke medisinsk hjelp umiddelbart. nevirapin -behandling skal ikke startes igjen etter alvorlig hepatitt, hud- eller hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.3).**

**Det er viktig å følge doseringsanbefalingene nøye, særlig innledningsperioden over 14 dager (se pkt. 4.2).**

### Hudreaksjoner

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, også tilfeller med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter behandlet med nevirapin, hovedsakelig i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Disse omfatter også Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved hudutslett, konstitusjonelle og viscerale symptomer. Pasientene må følges nøye de første 18 ukene av behandlingen. Pasienter som utvikler et hudutslett må overvåkes nøye. Behandling med nevirapin må avbrytes permanent hos alle pasienter som utvikler alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennsymptomer (feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse), inklusive Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. nevirapin må seponeres permanent hos pasienter som får hypersensitivitetsreaksjon (karakterisert ved utslett med allmenne symptomer samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon), se pkt. 4.4.

Behandling med høyere doser nevirapin enn anbefalt kan øke frekvensen og alvorlighetsgraden av hudreaksjoner av typen Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med nevirapin -behandling.

Samtidig bruk av prednison (40 mg/dag de første 14 dagene av Viramune-behandlingen) har vist seg ikke å redusere insidensen av nevirapin-assosiert hudutslett, og kan forbindes med en økning i insidens og alvorlighetsgrad av hudutslett de første 6 ukene av nevirapin-behandlingen.

Det synes å være risiko for å utvikle alvorlige hudreaksjoner når den anbefalte initiale doseringen på 200 mg/dag (4 mg/kg eller 150 mg/m<sup>2</sup> til barn) ikke følges eller når det går lang tid fra de første symptomene opptrer og til lege kontaktes. Kvinner synes å ha høyere risiko for å utvikle hudutslett enn menn, enten de får nevirapin eller en behandling som ikke innbefatter nevirapin.

Pasienten bør informeres om at en vanlig bivirkning er hudutslett og rådes til umiddelbart å ta kontakt med lege ved ethvert tegn på hudutslett. De fleste hudutslett som forekommer ved behandling med nevirapin opptrer i løpet av de første 6 ukers behandling. Pasienten skal derfor følges nøye i denne

perioden. Pasienten bør informeres om at dersom hudutslett forekommer under innledningsperioden så vil ikke døgndosen bli øket før hudutslettet har forsvunnet. Doseringen på 200 mg en gang daglig bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens. Nøye overvåking av pediatriske pasienter er meget viktig, særlig de første 18 ukene av behandlingen, da disse pasientene kan forventes å være mindre egnet enn voksne til å observere og rapportere hudreaksjoner.

Pasienter som får alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennpåvirkning som feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse skal seponere behandlingen og søke medisinsk hjelp umiddelbart. Disse pasientene må ikke behandles med nevirparin på nytt.

Ved mistanke om et nevirparin-assosiert hudutslett hos pasientene, bør det tas leverfunksjonsprøver. Pasienter med moderat til alvorlig forhøyede verdier (ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi) skal seponere nevirparin permanent.

Behandling med nevirparin skal seponeres permanent og ikke påbegynnes igjen hos pasienter som utvikler en hypersensitivitetsreaksjon, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon (se pkt. 4.3).

### Leverreaksjoner

Alvorlige og livstruende levertoksisitet, også fulminant hepatitt med dødelig utfall er rapportert ved behandling med nevirparin. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking. Risikoen for leverbivirkninger er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen vedvarer imidlertid utover denne perioden og kontrollen bør fortsette med hyppige intervaller gjennom hele behandlingen.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med nevirparin -behandling.

Forhøyet ASAT eller ALAT > 2,5 ganger øvre referanseverdi og/eller samtidig infeksjon med hepatitt B og C ved start av antiretroviral behandling, forbindes med en høyere risiko for leverbivirkninger ved antiretroviral terapi generelt, inkludert regimer som innbefatter nevirparin.

Kvinner og pasienter med høye CD4-tall som er behandlingsnaive ved behandlingsstart med nevirparin er forbundet med økt risiko for leverbivirkninger. Kvinner har tre ganger høyere risiko enn menn for symptomatiske leverreaksjoner, ofte i forbindelse med hudutslett (5,8 % vs. 2,2 %), og behandlingsnaive pasienter av begge kjønn med målbare HIV-1 RNA i plasma med høye CD4-tall ved start av nevirparin -behandling har høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger av nevirparin. I en retrospektiv oversikt, hovedsakelig med pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml, hadde kvinner med CD4-tall >250 celler/mm<sup>3</sup> 12 ganger høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger enn kvinner med CD4-tall <250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0 % vs. 0,9 %). Det ble observert økt risiko hos menn med målbart HIV-1 RNA i plasma og CD4-tall >400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % vs. 1,2 % for menn med CD4-tall <400 celler/mm<sup>3</sup>). Denne økte risikoen for toksisitet basert på terskelnivå av CD4- tall er ikke blitt sett hos pasienter med ikke-målbare (mindre enn 50 kopier/ml) plasma HIV-1 viral belastning.

Pasientene bør informeres om at leverreaksjoner er en vesentlig bivirkning av nevirparin som krever nøye overvåking de første 18 ukene av behandlingen. De bør også informeres om at dersom symptomer på hepatitt skulle oppstå, må nevirparin seponeres og de må umiddelbart søke medisinsk utredning, som skal omfatte leverfunksjonstester.

## Måling av leverfunksjon

Laboratorieundersøkelser, inkludert leverfunksjonsprøver skal gjennomføres før behandling med nevirapin påbegynnes, og med passende intervall under behandlingen.

Unormale leverfunksjonsverdier er rapportert ved bruk av nevirapin, noen ganger i løpet av de første ukene med behandling.

Asymptomatisk økning av leverenzymer sees ofte og er ikke nødvendigvis en kontraindikasjon for nevirapin. Asymptomatisk økning i gamma-GT er ikke en kontraindikasjon mot å fortsette behandlingen.

Leverfunksjonen bør kontrolleres annenhver uke de første 2 måneder av behandlingen, etter 3 måneders behandling, og deretter regelmessig. Det anbefales også at leverfunksjonen måles dersom pasienten viser tegn eller symptomer på hepatitt og/eller hypersensitivitet.

Hvis ASAT eller ALAT  $\geq 2,5$  ganger øvre referanseverdi før eller under behandling, bør leverfunksjonen kontrolleres oftere ved regelmessige legebek. nevirapin skal ikke gis til pasienter som før behandling har ASAT/ALAT  $> 5$  ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på  $< 5$  ganger øvre referanseverdi. (se pkt. 4.3)

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på karakteristiske tegn eller funn som tyder på hepatitt, som anoreksi, kvalme, gulsott, bilirubinuri, akolisk avføring, hepatomegali eller øm lever. Pasienten skal oppfordres til å søke lege umiddelbart hvis slike symptomer oppstår.

**Hvis ASAT eller ALAT øker til  $> 5$  ganger øvre referanseverdi under behandling, skal nevirapin seponeres umiddelbart. Hvis ASAT og ALAT går tilbake til utgangsverdiene og pasienten ikke har kliniske tegn eller symptomer på hepatitt, hudutslett, allmenne symptomer eller andre funn som tyder på organdysfunksjon, kan behandling med nevirapin, etter individuell vurdering, startes på ny. Initial dosering er da 200 mg/dag i 14 dager, deretter 400 mg/dag. I slike tilfeller kreves hyppigere leverfunksjonsmålinger. Hvis unormale leverfunksjonsverdier igjen oppstår skal nevirapin seponeres permanent.**

**Hvis klinisk hepatitt oppstår, karakterisert ved anoreksi, kvalme, oppkast, ikterus OG laboratoriefunn (som moderate til uttalte forandringer av leverfunksjonsverdiene (unntatt gamma-GT)), skal nevirapin seponeres permanent. Behandling med Viramune skal ikke påbegynnes igjen hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.**

## Leversykdom

Sikkerhet og effekt av Viramune har ikke blitt fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Viramune er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater tyder på at forsiktighet bør utvises når nevirapin administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) Pasienter som har kronisk hepatitt B og C og behandles med antiretrovirale midler har en økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes.

## Øvrige forsiktighetsregler

Posteksponeringsprofylakse: Alvorlig levertoksisitet, som transplantasjonskrevende leversvikt, har vært rapportert hos personer uten HIV-infeksjon som har fått gjentatte doser Viramune som posteksponeringsprofylakse (PEP), en ikke godkjent indikasjon. Bruken av Viramune, særlig med tanke på behandlingsvarighet, er ikke vurdert på bakgrunn av spesifikke studier ved PEP, og må derfor frarådes.

Kombinasjonsbehandling med nevirapin er ikke en kurativ behandling for pasienter med HIV-1 infeksjon. Pasientene kan fortsatt oppleve sykdommer forbundet med avansert HIV-1 infeksjon, også opportunistiske infeksjoner.

Siden nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, skal ikke andre hormonelle prevensjonsmetoder enn depot-medroksyprogesteronacetat (DMPA) anvendes som eneste antikonsepsjonsmetode av kvinner som behandles med Viramune. Av denne grunn, samt for å redusere risikoen for HIV-smitte, anbefales barriereantikonsepsjon (for eksempel kondom). Når postmenopausal hormonbehandling anvendes samtidig med nevirapin, bør dens terapeutiske effekt følges.

Vekt og metabolske parametre:

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

I kliniske studier har Viramune vært assosiert med en økning i HDL-kolesterol og en generell forbedring i forholdet mellom total- og HDL-kolesterol. I fravær av spesifikke studier er imidlertid den kliniske betydningen av disse funnene ikke kjent. I tillegg har Viramune ikke vist å forårsake glukoseforstyrrelser.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Forekomst av autoimmune sykdommer (som Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert innenfor rammen av immun reaktivering. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandling.

På bakgrunn av tilgjengelige farmakokinetiske data kan samtidig bruk av rifampicin og nevirapin ikke anbefales. Videre er følgende preparater ikke anbefalt i kombinasjon med Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombinasjon med cobicistat), atazanavir (i kombinasjon med ritonavir), fosamprenavir (hvis ikke administrert sammen med lavdose ritonavir) (se pkt. 4.5).

Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pediatrike pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller

med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.

#### Hypersensitivitet

Sukrose: Viramune mikstur inneholder 150 mg sukrose pr. ml. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol: Viramune mikstur inneholder 162 mg sorbitol pr. ml. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Metyl- og propylparahydroksibenzoat: Viramune mikstur inneholder metyl- og propylparahydroksibenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Nevirapin inducerer CYP3A og potensielt CYP2B6, med maksimal induksjon innen 2-4 uker etter at kronisk behandling er påbegynt.

Substanser som følger denne metabolismen kan ha reduserte plasmakonsentrasjoner ved samtidig administrering med nevirapin. Det anbefales derfor å nøye følge den terapeutiske effekten av legemidler som metaboliseres via P450 når disse gis i kombinasjon med nevirapin.

Absorpsjonen av nevirapin påvirkes ikke av mat, antacida eller legemidler som er formulert i et alkalisk buffersystem.

Interaksjonsdataene presenteres som geometrisk gjennomsnittsverdi med 90 % konfidensintervall (KI) når disse var tilgjengelige. ND (not determined) = ikke bestemt, ↑ = økt, ↓ = redusert, ↔ = ingen effekt.

<b>Legemiddel etter terapiområde</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrering</b>
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale midler</b>		
<b>(NRTIs)</b>		
Didanosin 100-150 mg x 2	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> ND Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Emtricitabin	Emtricitabin hemmer ikke humane CYP 450 enzymer.	Viramune og emtricitabin kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Abakavir	Abakavir hemmer ikke cytokrom P450 isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abakavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Lamivudin 150 mg x 2	Ingen endring i tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum for lamivudin, noe som tyder på at nevirapin ikke har noen induserende effekt på clearance for lamivudin.	Lamivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Stavudin 30/40 mg x 2	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> ND Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)	Stavudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.



	Nevirapin: Plasmanivåene synes å være uforandret sammenlignet med historiske kontroller.	
Tenofovir 300 mg x 1	Tenofovir-plasmanivåene forblir uforandret ved samtidig administrering med nevirapin.  Nevirapin-plasmanivåene ble ikke endret ved samtidig administrering med tenofovir.	Tenofovir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Zidovudin 100-200 mg x 3	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C <sub>min</sub> ND Zidovudin C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapin: Zidovudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken av nevirapin.	Zidovudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.  Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pediatriske pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.
<b><i>Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg x 1	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Samtidig bruk av efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4) pga. additiv toksisitet og ingen fordel med hensyn på effekt i forhold til hver NNRTI alene (for resultater fra 2NN-studien, se pkt. 5.1).
Etravirin	Samtidig bruk av etravirin med nevirapin kan forårsake signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonene av etravirin og tap av terapeutisk effekt for etravirin.	Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Interaksjon har ikke vært undersøkt.	Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b><i>Proteasehemmere</i></b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 400/100 mg x 1	<u>Atazanavir/r 300/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uten nevirapin)	Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4).

	<p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
<p>Darunavir/ritonavir  400/100 mg x 2</p>	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)  Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32)  Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>Darunavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.</p>
<p>Fosamprenavir  1400 mg x 2</p>	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>Samtidig bruk av fosamprenavir og Viramune anbefales ikke hvis ikke fosamprenavir gis sammen med ritonavir (se pkt. 4.4).</p>
<p>Fosamprenavir/  ritonavir  700/100 mg x 2</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14(1,05-1,24)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir  (kapsler)  400/100 mg x 2</p>	<p><u>Voksne pasienter:</u>  Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)  Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74)  Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	<p>Det anbefales å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5 tabletter à 100/25 mg) to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune. Det kreves ingen dosejustering av Viramune ved samtidig administrering med lopinavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir  (mikstur, oppløsning)  300/75 mg/m<sup>2</sup> x 2</p>	<p><u>Pediatiske pasienter:</u>  Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)  Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82)  Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>Hos barn bør det vurderes å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune, særlig hos pasienter hvor det mistenkes redusert følsomhet for lopinavir/ritonavir.</p>

Ritonavir 600 mg x 2	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapin: Samtidig administrering med ritonavir medfører ingen klinisk relevante endringer i plasmanivåene for nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Sakinavir/ritonavir	De begrensede data som finnes med sakinavir myke gelatinkapsler forsterket med ritonavir antyder ingen klinisk relevant interaksjon mellom sakinavir forsterket med ritonavir og nevirapin.	Sakinavir/ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg x 2	Ingen spesifikk interaksjonsstudie er blitt utført. Begrensede data fra en fase IIa-studie med HIV-infiserte pasienter har vist en klinisk ikke-signifikant 20 % reduksjon av tipranavir C <sub>min</sub> .	Tipranavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Fusjonshemmere</b>		
Enfuvirtid	På bakgrunn av substansenes metabolisme, forventes ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Maravirok 300 mg x 1	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) sammenlignet med historiske kontroller.  Nevirapinkonsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Maravirok og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Integrasehemmere</b>		
Elvitegravir/ cobicistat	Interaksjonen har ikke vært undersøkt. Cobicistat, en cytokrom P450 3A inhibitor, hemmer leverenzymene signifikant, så vel som andre metabolismeveier. Samtidig administrering vil derfor sannsynligvis resultere i endrede plasmanivåer for cobicistat og Viramune.	Samtidig administrering av Viramune med elvitegravir i kombinasjon med cobicistat anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg x 2	Ingen kliniske data foreligger. På bakgrunn av raltegravirs metabolisme forventes ingen interaksjoner.	Raltegravir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>Antibiotika</b>		
Klaritromycin 500 mg x 2	Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolitt 14-OH klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)	Eksposeringen for klaritromycin ble signifikant redusert, eksposeringen for 14-OH-metabolitten økt. Siden den aktive metabolitten av klaritromycin har redusert

	<p>Metabolitt 14-OH klaritromycin  <math>C_{\min} \leftrightarrow 0</math> (0,68-1,49)  Metabolitt 14-OH klaritromycin  <math>C_{\max} \uparrow 1,47</math> (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC <math>\uparrow 1,26</math>  Nevirapin <math>C_{\min} \uparrow 1,28</math>  Nevirapin <math>C_{\max} \uparrow 1,24</math>  sammenlignet med historiske kontroller.</p>	<p>effekt overfor <i>mycobacterium avium-intracellulært kompleks</i>, kan den samlede effekten overfor patogenet være endret. Alternativ behandling til klaritromycin, som azitromycin, bør vurderes. Nøye monitorering med hensyn på leverfunksjonen anbefales.</p>
<p>Rifabutin  150 eller 300 mg x 1</p>	<p>Rifabutin AUC <math>\uparrow 1,17</math> (0,98-1,40)  Rifabutin <math>C_{\min} \leftrightarrow 1,07</math> (0,84-1,37)  Rifabutin <math>C_{\max} \uparrow 1,28</math> (1,09-1,51)</p> <p>Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin  AUC <math>\uparrow 1,24</math> (0,84-1,84)  Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin  <math>C_{\min} \uparrow 1,22</math> (0,86-1,74)  Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin  <math>C_{\max} \uparrow 1,29</math> (0,98-1,68)</p> <p>En klinisk ikke-relevant økning av tilsynelatende clearance av nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske data ble rapportert.</p>	<p>Ingen signifikant effekt på gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre for rifabutin og Viramune er sett. Rifabutin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer. På grunn av høy interindividuell variabilitet, kan imidlertid noen pasienter få betydelig økning i rifabutin eksponering og kan ha høyere risiko for rifabutin-toksisitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering.</p>
<p>Rifampicin  600 mg x 1</p>	<p>Rifampicin AUC <math>\leftrightarrow 1,11</math> (0,96-1,28)  Rifampicin <math>C_{\min}</math> ND  Rifampicin <math>C_{\max} \leftrightarrow 1,06</math> (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC <math>\downarrow 0,42</math>  Nevirapin <math>C_{\min} \downarrow 0,32</math>  Nevirapin <math>C_{\max} \downarrow 0,50</math>  sammenlignet med historiske kontroller.</p>	<p>Samtidig administrering av rifampicin og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4). Leger som har behov for å behandle pasienter som også har tuberkulose og som bruker regimer som innbefatter Viramune, bør vurdere å bruke rifabutin i stedet.</p>
<b>Antimykotika</b>		
<p>Flukonazol  200 mg x 1</p>	<p>Flukonazol AUC <math>\leftrightarrow 0,94</math> (0,88-1,01)  Flukonazol <math>C_{\min} \leftrightarrow 0,93</math> (0,86-1,01)  Flukonazol <math>C_{\max} \leftrightarrow 0,92</math> (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin: Eksponering: <math>\uparrow 100\%</math>  sammenlignet med historiske data hvor nevirapin var administrert alene.</p>	<p>På grunn av risiko for økt eksponering for Viramune, bør forsiktighet utvises hvis legemidlene gis samtidig, og pasientene må følges nøye.</p>
<p>Itrakonazol  200 mg x 1</p>	<p>Itrakonazol AUC <math>\downarrow 0,39</math>  Itrakonazol <math>C_{\min} \downarrow 0,13</math>  Itrakonazol <math>C_{\max} \downarrow 0,62</math></p> <p>Nevirapin: Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for nevirapin.</p>	<p>Doseøkning bør vurderes for itraconazol når disse to legemidlene administreres samtidig.</p>

Ketokonazol 400 mg x 1	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapin: Plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.	Samtidig administrering av ketokonazol og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDLER FOR KRONISK HEPATITT B OG C</b>		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av adefovir (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Adefovir påvirket ingen av de vanlige CYP-isoformene kjent for å være involvert i human legemiddelmetabolisme og utskilles renalt. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Adefovir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Entecavir	Entecavir er ikke et substrat, en induser eller en inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymer. På grunn av metabolismeveien for entecavir forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon.	Entecavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Interferoner (pegylerte interferoner alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kjent effekt på CYP 3A4 eller 2B6. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Interferoner og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av ribavirin (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Ribavirin inhiberer ikke cytokrom P450-enzymene, og det er ingen bevis fra toksisitetsstudier på at ribavirin inducerer leverenzymene. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Ribavirin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Telbivudin	Telbivudin er ikke et substrat, induser eller inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymet. På grunn av metabolismeveien for telbivudin forventes ingen relevante legemiddelinteraksjoner.	Telbivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiske parametre for cimetidin er sett.  Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Interaksjonen mellom nevirapin og det antitrombotiske legemidlet warfarin er komplisert, med mulighet for både økning og reduksjon i koagulasjonstiden ved samtidig bruk.	Antikoagulasjonsnivået må følges nøye.
<b>ANTIKONSEPSJONSMIDLER</b>		

Depot-medroksyprogesteron-acetat (DMPA) 150 mg hver 3. mnd	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔  Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,20	Samtidig administrering av Viramune endret ikke den ovulasjonshemmende effekten av DMPA. DMPA og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Etinyløstradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Orale hormonelle antikonsepsjonsmidler må ikke brukes som eneste antikonsepsjonsmiddel for kvinner som tar Viramune (se pkt. 4.4). Passende doser av andre hormonelle antikonsepsjonsmidler (orale eller andre administrasjonsformer) enn DMPA i kombinasjon med Viramune, er ikke fastsatt med hensyn på sikkerhet og effekt.
Noretindron (NET) 1,0 mg x 1	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dosering	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C <sub>min</sub> ND Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadon-pasienter som starter Viramune -behandling bør følges med tanke på seponeringssymptomer og metadondosen justeres etter behov.
<b>PLANTELEGEMIDLER</b>		
Hypericum Perforatum (Johannesurt)	Serumkonsentrasjonene av nevirapin kan reduseres ved samtidig bruk av plantelegemidlet johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette skyldes at johannesurt inducerer legemiddel-metaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Plantelegemidler som inneholder johannesurt må ikke brukes samtidig med Viramune (se pkt. 4.3). Hvis pasienten allerede bruker johannesurt, bør nevirapinkonsentrasjonen og hvis mulig, virusnivåene kontrolleres, og johannesurt seponeres. Nevirapinkonsentrasjonene kan øke når johannesurt seponeres. Det kan derfor være nødvendig å justere Viramune-dosen. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter at behandling med johannesurt er avsluttet.

Annen informasjon:

Nevirapin-metabolitter: Studier med humane lever-mikrosomer indikerte at dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter ikke ble påvirket av tilstedeværelsen av dapson, rifabutin, rifampicin og trimetoprim/sulfametoksazol. Ketokonazol og erytromycin inhiberte signifikant dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør ikke bruke perorale antikonsepsjonsmidler som eneste prevensjonsmetode, fordi nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av slike legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Graviditet

Tilgjengelige data indikerer ingen misdannelser eller toksiske effekter på fosteret eller det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Det ble ikke påvist teratogene effekter i reproduksjonsstudier i drektige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen velkontrollerte kliniske studier på gravide kvinner. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner (se pkt. 4.4). Siden levertoksicitet forekommer hyppigere hos kvinner med CD4-tall over 250 celler/mm<sup>3</sup> med målbart HIV-1 RNA i plasma (50 kopier eller flere/ml), bør disse forholdene tas i betraktning ved vurdering av terapien (se pkt. 4.4). Det finnes ikke tilstrekkelig bevis for å fastslå at den manglende økning i risiko for toksisitet som er sett hos forbehandlede kvinner med ikke-målbart viral belastning (mindre enn 50 kopier/ml HIV-1 i plasma) og CD4-tall over 250 celler/m<sup>3</sup> ved behandlingsstart med nevirapin også gjelder for gravide kvinner. I alle de randomiserte studier der dette spesielt ble sett på, var gravide kvinner ekskludert og gravide kvinner var underrepresentert i både kohortstudier og i metaanalyser.

### Amming

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer..

### Fertilitet

Det ble sett nedsatt fertilitet hos rotter i reproduksjonstoksicitetsstudier.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen spesifikke undersøkelser vedrørende evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør likevel bli informert om at de kan oppleve bivirkninger som tretthet (fatigue) ved behandling med Viramune. Forsiktighet bør utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever tretthet bør de unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De bivirkninger som har vært hyppigst rapportert med Viramune, i alle kliniske studier, er hudutslett, allergiske reaksjoner, hepatitt, unormale leverfunksjonsverdier, kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter, tretthet, feber, hodepine og myalgi.

Erfaring etter markedsføring har vist at de alvorligste bivirkningene er Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, alvorlig hepatitt/leversvikt og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati, samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

### Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Følgende bivirkninger som kan ha en årsakssammenheng til behandling med Viramune er rapportert. Estimert frekvens er basert på samlede data fra kliniske studier for bivirkninger som anses relatert til behandling med Viramune.

Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Vanlige            granulocytopeni  
Mindre vanlige    anemi

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Vanlige            hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk reaksjon, angioødem, urtikaria)  
Mindre vanlige    anafylaktisk reaksjon  
Sjeldne            legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer

#### *Nevrologiske sykdommer*

Vanlige            hodepine

#### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige            kvalme, oppkast, abdominalsmerter, diaré

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

Vanlige            hepatitt (inkludert alvorlig og livstruende levertoksisitet) (1,9 %).  
Mindre vanlige    gulsott  
Sjeldne            fulminant hepatitt (som kan være fatal)

#### *Hud- og underhudssykdommer*

Svært vanlige      hudutslett (12.5 %)  
Mindre vanlige    Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse (som kan være fatal)  
(0,2 %), angioødem, urtikaria

#### *Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

Vanlige  
Mindre vanlige    artralgi, myalgi

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Vanlige            pyreksi, tretthet

#### *Undersøkelser*

Vanlige            unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase, økt transaminase, økt asparataminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymer, hypertransaminasemi)  
Mindre vanlige    redusert fosfor i -blod, økt blodtrykk

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I studie 1100.1090, hvor de fleste relaterte bivirkningene (n=28) ble rapportert, hadde pasienter som fikk placebo en høyere forekomst av granulocytopeni (3,3 %) enn pasienter som fikk nevirapin (2,5 %).

Anafylaktisk reaksjon er blitt observert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke i randomiserte, kontrollerte kliniske studier. Frekvensen ble estimert utifra en statistisk beregning basert på totalt antall pasienter som fikk nevirapin i randomiserte, kontrollerte kliniske studier (n=2718).

Redusert fosfor i blod og økt blodtrykk ble observert i kliniske studier ved samtidig administrering med tenofovir/emtricitabin.

#### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pankreatitt, perifer neuropati og trombocytopeni er rapportert når nevirapin er brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkningene forbindes ofte med andre antiretrovirale midler og kan forventes når nevirapin brukes i kombinasjon med andre midler. Det er imidlertid usannsynlig at disse bivirkningene er forårsaket av nevirapin. Sjeldne tilfeller av lever- og nyresvikt er rapportert.



Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### *Hud og subkutane vev*

Den vanligste kliniske toksiske effekten av nevirapin er hudutslett. Hudutslett relatert til Viramune opptrådte hos 12.5 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling i kontrollerte studier.

Hudutslettene er vanligvis milde til moderate makulopapulære, erytematøse huderupsjoner, med eller uten pruritus, lokalisert til kroppen, ansiktet og ekstremitetene. Hypersensitivitet (anafylaktisk reaksjon, angioødem og urtikaria) er rapportert. Hudutslettene forekommer alene eller i kombinasjon med legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer karakterisert ved utslett i forbindelse med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon.

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har inntruffet hos pasienter som behandles med nevirapin. Dødelige tilfeller av SJS, TEN og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer er rapportert. De fleste av de alvorlige tilfellene av hudutslett inntrådte i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Noen tilfeller krevde hospitalisering og i ett tilfelle var kirurgisk intervensjon nødvendig (se pkt. 4.4).

#### *Lever og galleveier*

De hyppigst observerte avvik i laboratorieprøver var forhøyede leverfunksjonsverdier (LFT) som ALAT, ASAT, gamma-GT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk økning av gamma-GT forekommer hyppigst. Tilfeller av gulsott er rapportert. Tilfeller av hepatitt (alvorlige eller livstruende levertoksitet, også fulminant hepatitt med dødelig utgang) er rapportert hos pasienter behandlet med nevirapin. Den mest uttalte risikofaktor for en alvorlig leverreaksjon var forhøyede leverfunksjonsverdier før start av behandlingen. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Basert på erfaring fra kliniske studier med 361 pediatrike pasienter hvor de fleste fikk kombinasjonsbehandling med ZDV eller/og ddI, var de hyppigst rapporterte bivirkningene relatert til nevirapin de samme som hos voksne. Granulocytopeni ble hyppigere observert hos barn. I en åpen klinisk studie (ACTG 180), forekom legemiddelrelatert granulocytopeni hos 5/37 (13,5 %) pasienter. I ACTG 245, en dobbel blind placebokontrollert studie, var frekvensen av alvorlig legemiddelrelatert granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerte tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller Stevens-Johnson/toksisk epidermal nekrolyse syndrom er rapportert i denne populasjonen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det foreligger intet kjent antidot som kan anvendes ved overdosering med nevirapin. Tilfeller av overdosering med Viramune er rapportert ved doser fra 800 til 6000 mg daglig i inntil 15 dager.

Pasientene har vist ødem, erythema nodosum, tretthet, feber, hodepine, søvnløshet, kvalme, lungeinfiltrat, hudutslett, svimmelhet, oppkast, forhøyede transaminaser og vekttap. Alle disse effektene avtok da nevirapin ble seponert.

### Pediatrik populasjon

Det er rapportert ett tilfelle av massiv utilsiktet overdose hos en nyfødt. Den inntatte dosen var 40 ganger den anbefalte dosen på 2 mg/kg/dag. Det ble observert mild isolert nøytropeni og hyperlaktatemi, som forsvant spontant i løpet av en uke uten noen kliniske komplikasjoner. Ett år senere var barnets utvikling fortsatt normal.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, (ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere), ATC-kode: J05A G01.

#### Virkningsmekanisme

Nevirapin er en ikke-nukleosid revers transkriptase hemmer (NNRTI) av HIV-1. Nevirapin er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 revers transkriptase, men har ingen biologisk signifikant hemmende effekt på HIV-2 revers transkriptase eller på eukaryot DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , eller  $\delta$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin hadde en median  $EC_{50}$ -verdi (konsentrasjon som fører til 50 % hemming) på 63 nM mot en samling av gruppe M HIV-1-isolater fra clade A, B, C, D, F, G og H, og sirkulerende rekombinante former ("circulating recombinant forms", CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG og CRF12\_BF som replikerer i humane embryonale 293 celler fra nyre. I en samling på 2923 kliniske isolater, hovedsakelig subtype B HIV-1, var gjennomsnittlig  $EC_{50}$ -verdi 90 nM. Tilsvarende  $EC_{50}$ -verdier oppnås når den antivirale aktiviteten av nevirapin måles i mononukleære celler fra perifert blod, makrofager som stammer fra monocytter eller lymfoblastoid cellelinje. Nevirapin hadde ingen antiviral aktivitet mot isolater fra gruppe O HIV-1- eller HIV-2-isolater i cellekulturer.

Nevirapin i kombinasjon med efavirenz viste en kraftig antagonistisk anti-HIV-1 aktivitet *in vitro* (se pkt. 4.5). Nevirapin var additiv til antagonistisk med proteasehemmeren ritonavir eller fusjonshemmeren enfuvirtid. Nevirapin viste additiv til synergistisk anti-HIV-1 aktivitet i kombinasjon med proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir og tipranavir, og NRTIene abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin. Anti-HIV-1 aktiviteten av nevirapin ble motvirket av anti-HBV-legemidlet adefovir og anti-HCV-legemidlet ribavirin *in vitro*.

#### Resistensutvikling

HIV-1-isolater med nedsatt følsomhet (100-250 ganger) til nevirapin er påvist i cellekultur. Genotypisk analyse viste mutasjoner i HIV-1 RT-genet Y181C og/eller V106A avhengig av anvendt virusstamme og cellelinje. Tid til utvikling av nevirapinresistens i cellekultur endret seg ikke når utvalget inkluderte nevirapin i kombinasjon med flere andre NNRTI-preparater.

Genotypisk analyse av isolater fra antiretroviralt naive pasienter som opplevde virologisk svikt (n=71) etter å ha tatt nevirapin en gang daglig (n=25) eller to ganger daglig (n=46) i kombinasjon med lamivudin eller stavudin i 48 uker, viste at isolater fra henholdsvis 8/25 og 23/46 pasienter inneholdt én eller flere av de følgende NNRTI-resistensassosierte substitusjonene: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

## Kryss-resistens

En rask fremvekst av HIV stammer som er kryss-resistente mot NNRTI-preparater er observert in vitro. Kryss-resistens overfor efavirenz er forventet etter virologisk svikt med nevirapin. Avhengig av testresultatene for resistens, kan det deretter brukes en behandling som inneholder etravirin. Kryss-resistens mellom nevirapin og enten HIV protasehemmere, HIV integrasehemmere eller HIV inngangshemmere er ikke sannsynlig fordi de involverte enzyimmålene er forskjellige. Tilsvarende er potensialet for kryss-resistens mellom nevirapin og NRTI-preparater lavt fordi molekylene har forskjellige bindingssteder på revers transkriptase.

## Kliniske resultater

Behandling med Viramune er undersøkt både hos tidligere ubehandlede pasienter og hos pasienter som tidligere er behandlet med andre HIV-medikamenter.

## Studier hos tidligere ubehandlede pasienter

### *2NN-studien*

Den doble ikke-nukleosidstudien 2NN var en randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie som sammenlignet NNRTI-preparatene nevirapin, efavirenz og begge legemidlene gitt sammen.

1216 pasienter med > 5000 plasma HIV-1 RNA-kopier/ml ved baseline, som var tidligere ubehandlet med antiretroviral terapi, fikk Viramune 400 mg én gang daglig, Viramune 200 mg to ganger daglig, efavirenz 600 mg én gang daglig, eller Viramune (400 mg) og efavirenz (800 mg) én gang daglig pluss stavudin og lamivudin i 48 uker.

Primært endepunkt, behandlingssvikt, ble definert som mindre enn 1 log<sub>10</sub>-reduksjon i plasma HIV-1 RNA de første 12 ukene, eller to påfølgende målinger på mer enn 50 kopier/ml fra og med uke 24, eller sykdomsprogresjon.

Median alder var 34 år, og omtrent 64 % av pasientene var menn, median CD4 celleantall var henholdsvis 170 celler/mm<sup>3</sup> i gruppen som fikk Viramune to ganger daglig og 190 celler/mm<sup>3</sup> i gruppen som fikk efavirenz. Det var ingen signifikante forskjeller i demografiske og baseline egenskaper mellom behandlingsgruppene.

Den forutbestemte primære effektsammenligningen var mellom behandlingsgruppen som fikk Viramune o ganger daglig og gruppen som fikk efavirenz. Behandlingene med nevirapin to ganger daglig og med efavirenz var ikke signifikant forskjellige (p = 0,091) når det gjelder effekt målt som behandlingssvikt eller enhver komponent av behandlingssvikt, inkludert virologisk svikt.

Samtidig bruk av nevirapin (400 mg) pluss efavirenz (800 mg) var assosiert med høyest frekvens av kliniske bivirkninger og med størst andel behandlingssvikt (53,1 %). Fordi behandlingen med nevirapin pluss efavirenz ikke hadde tilleggseffekt og forårsaket flere bivirkninger enn hvert legemiddel separat, er denne behandlingen ikke anbefalt.

Tjue prosent av pasientene som fikk nevirapin to ganger daglig og 18 % av pasientene som fikk efavirenz hadde minst én klinisk bivirkning grad 3 eller 4. Klinisk hepatitt rapportert som klinisk bivirkning inntraff hos henholdsvis 10 (2,6 %) pasienter i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og 2 (0,5 %) pasienter i gruppen som fikk efavirenz. Andelen pasienter som fikk leverassosiert laboratorietoksisitet av minst grad 3 eller 4 var 8,3 % for nevirapin to ganger daglig og 4,5 % for efavirenz. For pasientene med leverassosiert laboratorietoksisitet grad 3 eller 4, var andelen som også var infisert med hepatitt B- eller hepatitt C-virus 6,7 % og 20,0 % i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og 5,6 % og 11,1 % i gruppen som fikk efavirenz.

## *2NN Tre års oppfølgingsstudie*

Dette er en retrospektiv multisenterstudie som sammenligner 3 års antiviral effekt av Viramune og efavirenz i kombinasjon med stavudin og lamivudin i 2NN-pasienter fra uke 49 til uke 144. Pasientene som deltok i 2NN-studien og fortsatt var under aktiv oppfølging ved uke 48, da studien ble lukket, og som fortsatt ble behandlet på studieklinikken, ble spurt om å delta i denne studien. Primære studieendepunkter (prosent pasienter med behandlingssvikt) og sekundære studieendepunkter samt fast terapi var tilsvarende som for den originale 2NN-studien.

En varig respons på Viramune over minst tre år ble dokumentert i denne studien og ekvivalens innen et 10 % område mellom Viramune 200 mg to ganger daglig og efavirenz ble vist for behandlingssvikt. Det ble ikke vist statistisk signifikante forskjeller mellom efavirenz og Viramune 200 mg to ganger daglig verken for primære ( $p = 0,92$ ) eller sekundære endepunkter.

### Studier hos tidligere behandlede pasienter

#### *NEFA-studien*

NEFA-studien er en kontrollert, prospektiv, randomisert studie som evaluerte behandlingsmuligheter for pasienter som går over fra proteasehemmer-basert behandling med udetekterbar belastning til enten Viramune, efavirenz eller abacavir.

Studien fordelte tilfeldig 460 voksne som tok to nukleosid revers transkriptasehemmere og minst én proteasehemmer, og som hadde hatt plasma HIV-1 RNA-nivåer på mindre enn 200 kopier/ml minimum de seks siste månedene, til å endre fra proteasehemmer til Viramune (155 pasienter), efavirenz (156), eller abacavir (149).

Det primære studieendepunktet var død, progresjon til AIDS, eller en økning i HIV-1 RNA-nivåer til 200 kopier eller mer per ml.

Ved 12 måneder var Kaplan-Meier-estimatene for sannsynligheten for å nå endepunktet 10 % i Viramune -gruppen, 6 % i efavirenzgruppen, og 13 prosent i abacavirgruppen ( $P=0,10$  i følge en ”intention-to-treat”-analyse).

Samlet forekomst av bivirkninger var signifikant lavere i gruppen som fikk abacavir (61 pasienter, eller 41 %) enn i nevirapingruppen (83 pasienter, eller 54 %) eller efavirenzgruppen (89 pasienter, eller 57 %). Signifikant færre pasienter avbrøt legemidlet på grunn av bivirkninger i abacavirgruppen (9 pasienter, eller 6 %) enn i nevirapingruppen (26 pasienter, eller 17 %) eller efavirenzgruppen (27 pasienter, eller 17 %).

### Perinatal transmisjon

En rekke studier som har undersøkt bruken av Viramune i forhold til perinatal overføring er gjennomført, spesielt HIVNET 012. Denne studien viste en signifikant reduksjon i overføring ved bruk av enkeltdose nevirapin (13,1 % ( $n = 310$ ) i Viramune gruppen versus 25,1 % ( $n = 308$ ) i den ultrakorte zidovudingruppen ( $p = 0,00063$ ). Monoterapi med Viramune har vært assosiert med utviklingen av NNRTI-resistens. Enkeltdose nevirapin hos mor eller spedbarn kan føre til redusert effekt hvis et HIV behandlingsregime som bruker nevirapin startes opp senere innen 6 måneder eller mindre hos disse pasientene. Kombinasjon av andre antiretrovirale midler med enkeltdose nevirapin svekker utviklingen av nevirapinresistens. Der andre antiretrovirale legemidler er tilgjengelige, bør enkeltdoseregimet med Viramune kombineres med tillegg av andre effektive antiretrovirale legemidler (som anbefalt i internasjonalt anerkjente retningslinjer).

Den kliniske relevansen av disse dataene for europeiske populasjoner har ikke blitt etablert. Videre kan risikoen for hepatotoksitet hos mor og barn ikke utelukkes dersom Viramune brukes som enkeltdose for å forebygge vertikal overføring av HIV-1-infeksjon.

### Pediatrik populasjon

Resultatene fra en 48-ukers analyse av den sørafrikanske studien BI 1100.1368 bekreftet at dosegruppene 4/7 mg/kg og 150 mg/m<sup>2</sup> var godt tolerert og effektive i behandlingen av antiretroviral-

naive barn. En tydelig bedring i CD4+ celle-prosent ble observert fram til uke 48 for begge dosegrupper. Begge doseringsregimene reduserte dessuten virusmengden effektivt. Ingen uventede sikkerhetsfunn ble observert i noen av dosegruppene i denne 48ukers studien.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Viramune tabletter og mikstur (suspensjon) er vist å være bioekvivalente og er utskiftbare ved doser opp til 200 mg.

**Absorpsjon:** Nevirapin absorberes godt (> 90 %) etter oral administrering til friske frivillige og til voksne pasienter med HIV-1 infeksjon. Den absolutte biotilgjengeligheten hos 12 voksne friske frivillige var  $93 \pm 9$  % (gjennomsnitt  $\pm$  SD) etter oralt inntak av en 50 mg tablett og  $91 \pm 8$  % etter inntak av en oral løsning. En maksimal plasmakonsentrasjon av nevirapin på  $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $7,5$   $\mu\text{M}$ ) ble oppnådd 4 timer etter inntak av en enkeltdose på 200 mg. Ved gjentatt dosering synes maksimalkonsentrasjonen av nevirapin å øke lineært i doseintervallet 200-400 mg/døgn. Data rapportert i litteraturen fra 20 pasienter med HIV-infeksjon, tyder på en steady state  $C_{\text{max}}$  på  $5,74$   $\mu\text{g/ml}$  (5,00-7,44) og  $C_{\text{min}}$  på  $3,73$   $\mu\text{g/ml}$  (3,20-5,08) med AUC på  $109,0$  h $\cdot$  $\mu\text{g/ml}$  (96,0-143,5) hos pasienter som tar 200 mg nevirapin 2 ganger daglig. Andre publiserte data støtter disse konklusjonene. Effekt over lang tid synes mest sannsynlig hos pasienter som har laveste plasmakonsentrasjon av nevirapin over  $3,5$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Distribusjon:** Nevirapin er lipofilt og foreligger hovedsakelig uionisert ved fysiologisk pH. Etter intravenøs administrasjon til voksne friske frivillige var distribusjonsvolumet ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, noe som indikerer en omfattende distribusjon hos mennesker. Nevirapin passerer lett over placenta og gjenfinnes i morsmelk. Ved plasmakonsentrasjoner i området 1-10  $\mu\text{g/ml}$  er 60 % av nevirapin bundet til plasmaproteiner. Nevirapinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken ( $n = 6$ ) ble funnet å være 45 % ( $\pm 5$  %) av plasmakonsentrasjonen, noe som tilsvarer den fraksjon i plasma som ikke bindes til plasmaproteiner.

**Biotransformasjon og eliminasjon:** *In vivo* studier hos mennesker og *in vitro* studier med humane lever mikrosomer har påvist at nevirapin gjennomgår en omfattende cytokrom P450 (oksidativ) biotransformasjon til en rekke hydroksylerte metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer at den oksidative metabolismen av nevirapin i hovedsak medieres via P450 isoenzymer i CYP3A familien, selv om også andre isoenzymer kan spille en sekundær rolle. I en massebalanse/ekskresjons studie med på 8 friske frivillige menn som ble dosert til steady state med nevirapin 200 mg to ganger/døgn og deretter fikk 50 mg C14-merket nevirapin, ble  $91,4 \pm 10,5$  % av den radiomerkede dosen gjenfunnet, med urin ( $81,3 \pm 11,1$  %) som hovedekskresjonsvei sammenlignet med fæces ( $10,1 \pm 1,5$  %). Mer enn 80 % av radioaktiviteten i urin forelå som glukuronidkonjugater av hydroksylerte metabolitter. Cytokrom P450 metabolisme, glukuronidkonjugasjon og ekskresjon av glukuronidkonjugatene i urin er følgelig hovedveien for nevirapin biotransformasjon og eliminasjon hos mennesker. Bare en liten fraksjon (< 5 %) av radioaktiviteten i urin (< 3 % av totaldosen) var uomdannet nevirapin, og renal ekskresjon spiller følgelig en ubetydelig rolle i eliminasjonen av uomdannet nevirapin.

Det er vist at nevirapin kan indusere cytokrom P450. Farmakokinetikken til denne autoinduksjonen karakteriseres av en 1,5 til 2 ganger økning i den tilsynelatende clearance når nevirapin doseres oralt (200-400 mg/dag) i to til fire uker, sammenlignet med clearance etter en tilsvarende enkeltdose. Autoinduksjonen medfører også en tilsvarende nedgang i den terminale halveringstiden for nevirapin i plasma, fra omkring 45 timer etter en enkeltdose til 25-30 timer når preparatet doseres 200-400 mg/døgn som gjentatt dosering.

**Nedsatt nyrefunksjon:** Farmakokinetikken av en enkeltdose nevirapin er sammenlignet hos 23 pasienter med mild ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), moderat ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) eller alvorlig nyredysfunksjon ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), nyresvikt eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse, samt hos 8 pasienter med normal nyrefunksjon ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nedsatt nyrefunksjon (mild, moderat og alvorlig) medførte ingen signifikant endring av farmakokinetikken av nevirapin. Hos pasienter med dialysekrevene ESRD fant man en reduksjon på 43,5 % i nevirapin AUC etter en

ukes behandling. Det var også en akkumulering av nevirapin hydroksymetabolitter i plasma. Resultatene tyder på at å gi en tilleggsdose på 200 mg Viramune etter hver dialysebehandling kan være nyttig for å motvirke effekten av dialysen på nevirapin clearance. For pasienter med CL<sub>Cr</sub> ≥ 20 ml/min kreves ingen justering av nevirapin-dosen.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er utført en steady-state studie som sammenligner 46 pasienter med mild (n=17; Ishak Score 1-2), moderat (n=20; Ishak Score 3-4) eller alvorlig (n=9; Ishak Score 5-6, 8 pasienter med Child-Pugh klasse A, Child-Pugh klasse ikke relevant hos 1 pasient) leverfibrose som mål på nedsatt leverfunksjon.

Pasientene fikk antiretroviral terapi som inneholdt Viramune 200 mg to ganger daglig i minst 6 uker før farmakokinetisk prøvetaking. Median terapivarighet var 3,4 år. I denne studien ble den farmakokinetiske fordelingen ved gjentatt dosering ikke endret for nevirapin og de fem oksidative metabolittene.

Imidlertid hadde ca. 15 % av disse pasientene med leverfibrose nevirapin bunnkonsentrasjoner over 9000 ng/ml (2 ganger gjennomsnittlig vanlig bunnkonsentrasjon). Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør følges nøye for tegn på legemiddelindusert toksisitet.

I en enkeltdose farmakokinetikkstudie av 200 mg nevirapin hos HIV-negative pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, n=6; Child-Pugh klasse B, n=4) ble det observert en signifikant økning i AUC for nevirapin hos en Child-Pugh klasse B pasient med ascites, noe som tyder på at hos pasienter med forverret leverfunksjon og ascites, kan det være en risiko for akkumulering av nevirapin i den systemiske sirkulasjonen. Fordi nevirapin induserer sin egen metabolisme ved gjentatt dosering, er det ikke sikkert denne enkeltdosestudien vil reflektere innvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken ved gjentatt dosering (se pkt. 4.4).

#### *Kjønn og eldre*

I den multinasjonale 2NN studien, ble det utført en populasjonsfarmakokinetisk substudie av 1077 pasienter, hvorav 391 kvinner. Kvinnelige pasienter viste 13,8 % lavere nevirapin-clearance enn mannlige pasienter. Denne forskjellen anses ikke som klinisk relevant. Siden verken kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) påvirket nevirapin-clearance, kan effekten av kjønn ikke forklares ut fra kroppsstørrelse. Farmakokinetikken til nevirapin hos HIV-1 smittede voksne ser ikke ut til å forandres med alder (19-68 år) eller med rase (farget, latinamerikansk eller kaukasisk). Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år.

#### *Pediatrik populasjon:*

Data angående farmakokinetikken av nevirapin kommer fra to hovedkilder: En 48 ukers barnestudie fra Sør-Afrika (BI 1100.1368) som omfatter 123 HIV-1 positive, antiretroviral-naive pasienter i alderen 3 måneder til 16 år, og en samlet analyse av fem protokoller fra Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) som omfatter 495 pasienter i alderen 14 dager til 19 år.

Farmakokinetiske data fra 33 pasienter (alder 0,77-13,7 år) i gruppen med intensiv prøvetaking, viste at clearance for nevirapin økte med økende alder på en måte som er forenlig med økende kroppsoverflate. En nevirapindosering på 150 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig (etter en to-ukers innledningsperiode med 150 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig) ga geometrisk gjennomsnitt eller gjennomsnittlig nevirapin bunnkonsentrasjoner mellom 4-6 µg/ml (som beregnet fra voksne data). Dessuten var de observerte bunnkonsentrasjonene av nevirapin sammenlignbare mellom de to metodene.

Samlet analyse av Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protokollene 245, 356, 366, 377 og 403, gjorde det mulig å evaluere barn under 3 måneder (n=17) som var inkludert i disse PACTG studiene. De observerte plasmakonsentrasjonene av nevirapin var i samme område som observert for voksne og resten av barnepopulasjonen, men varierte mer mellom pasientene, særlig i annen levemåned.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker andre enn de som ble observert i de kliniske studiene basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. I karsinogenisitetstudier induserer nevirapin levertumorer hos rotte og mus. Disse funnene skyldes sannsynligvis at nevirapin induserer leverenzymer, og ikke en genotoksisk virkningsmekanisme.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Karbomer  
Metylparahydroksibenzoat (E218)  
Propylparahydroksibenzoat (E216)  
Sorbitol  
Sukrose  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Renset vann

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Holdbarhet etter at flasken er åpnet: 6 måneder.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flasker av hvit HD-polyetylen (HDPE) med barnesikker kork (ytre skall hvit polyetylen, indre skall polypropylen) med polyetyleninnlegg. Hver flaske inneholder 240 ml mikstur.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Bruksanvisning:

Viramune mikstur, suspensjon skal ristes forsiktig før administrasjon. Den foreskrevne dose måles opp ved hjelp av en doseringssprøyte. Viramune mikstur skal brukes innen 6 måneder etter at flasken er åpnet.

#### Destruksjon:

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 1998

Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Viramune 400 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 400 mg nevirapin (vannfri).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver depottablett inneholder 400 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Gule, ovale, bikonvekse depottabletter. Depottablettene er ca. 9,3 x 19,1 mm, merket med V04 på en side og firmasymbol på andre siden. Depottablettene skal ikke deles.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Viramune i kombinasjon med andre antiretrovirale midler er indisert til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn fra 3 år og over som kan svelge tabletter (se pkt. 4.2).

Depottablettene er ikke egnet til innledningsperioden på 14 dager til pasienter som starter med nevirapin. Andre nevirapin-formuleringer, som f.eks. tabletter eller mikstur, skal brukes (se pkt. 4.2).

Den kliniske erfaringen med Viramune kommer hovedsakelig fra kombinasjonsbehandling med nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIs). Videre behandling etter Viramune bør velges ut fra klinisk erfaring og resistenstesting (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viramune skal administreres av leger med erfaring innen behandling av HIV infeksjon.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dosering av Viramune for pasienter som starter opp med nevirapin behandling er én 200 mg tablett med umiddelbar frisetting de første 14 dagene (denne innledningsperioden bør anvendes da den har vist seg å redusere frekvensen av hudutslett), deretter én depottablett à 400 mg en gang daglig i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler.

Pasienter som får behandling med Viramune med umiddelbar frisetting to ganger daglig:  
Pasienter som allerede får behandling med Viramune med umiddelbar frisetting to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler kan bytte til Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler uten en innledende periode med Viramune umiddelbar frisetting.

Viramune skal kombineres med minst to andre antiretrovirale midler. Ved samtidig behandling skal produsentens anbefalte dose følges.

Dersom man oppdager at man har glemt en dose innen 12 timer etter at dosen skulle vært tatt, skal pasienten ta dosen så snart som mulig. Dersom man har glemt en dose og det er mer enn 12 timer siden den skulle vært tatt, skal pasienten ta den neste dosen til vanlig tid.

### *Pediatrisk populasjon*

#### Barn 3 år og eldre og ungdom

I følge doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter kan Viramune 400 mg depottabletter også brukes av barn etter doserskjema for voksne dersom de:

- er  $\geq 8$  år eller eldre og veier 43,8 kg eller mer eller
- er  $< 8$  år og veier 25 kg eller mer eller
- har en kroppsoverflate på  $1,17\text{m}^2$  eller mer ifølge Mostellers formel.

#### Barn under 3 år

Sikkerhet og effekt av Viramune depottabletter til barn under 3 år er ikke fastslått. Data er ikke tilgjengelig.

For pasienter under 3 år og for alle andre alders-, vekt- og BSA-grupper, er en mikstur med umiddelbar frisetting tilgjengelig (se de respektive preparatmtalene).

#### Faktorer for vurdering av dosen

Den totale daglige dosen ved ethvert tidspunkt i behandlingen bør ikke overskride 400 mg for noen pasienter. Pasienter bør anbefales å ta Viramune hver dag som foreskrevet.

Pasienter som får utslett i løpet av innledningsperioden på 14 dager, skal ikke starte behandling med Viramune depottabletter før utslettet har forsvunnet. Utslett skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Innledningsperioden med dosering 200 mg én gang daglig med Viramune med umiddelbar frisetting bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens.

Pasienter som avbryter nevirapinbehandlingen i mer enn 7 dager skal starte på nytt med det anbefalte doseringsregimet ved å benytte innledningsperioden over 2 uker med Viramune med umiddelbar frisetting.

Det forekommer toksiske reaksjoner som krever avbrudd i Viramune-behandlingen (se pkt. 4.4).

### *Eldre*

Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med dialyse anbefales ytterligere en dose på 200 mg nevirapin med umiddelbar frisetting etter hver dialysebehandling. Pasienter med  $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 20$  ml/min krever ingen dosejustering, se pkt. 5.2. Hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon som er under dialyse anbefales det at pasientene får en ekstra dose Viramune mikstur eller tabletter med umiddelbar frisetting etter hver dialyse, noe som tilsvarer 50 % av den anbefalte daglige dosen med Viramune mikstur eller tabletter med umiddelbar frisetting. Dette vil oppveie effektene av dialyse på nevirapin clearance. Viramune depottabletter har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og Viramune tabletter med umiddelbar frisetting skal brukes.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Nevirapin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Viramune depottabletter har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og Viramune tabletter med umiddelbar frisetting skal brukes.

### Administrasjonsmåte

Depottablettene skal tas med væske, og skal ikke knuses eller tygges. Viramune kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Readministrering av Viramune skal ikke gjøres hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga alvorlig hudutslett, utslett i kombinasjon med allmenne symptomer, hypersensitivitetsreaksjoner eller klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) eller pasienter som før behandling har ASAT/ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på < 5 ganger øvre referanseverdi.

Readministrering til pasienter som ved tidligere nevirapinbehandling har hatt ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi og som har vist ny stigning av leverfunksjonsverdiene ved readministrering av nevirapin (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av nevirapin (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Viramune skal kun anvendes i kombinasjon med minst to andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1). Viramune skal ikke brukes som eneste antiretrovirale middel siden monoterapi med antiretrovirale midler har vist seg å resultere i virusresistens.

**De første 18 ukene av behandlingen med nevirapin er en kritisk periode som krever nøye overvåking av pasientene for å oppdage mulige symptomer på alvorlige og livstruende hudreaksjoner (inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) og alvorlig hepatitt/leversvikt. Risikoen for lever- og hudreaksjoner er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen for enhver form for leverreaksjon vedvarer imidlertid utover denne perioden, og kontrollen bør fortsette med hyppige intervall. Kvinner og pasienter med høye CD4-tall (> 250 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne kvinner og > 400 celler/mm<sup>3</sup> hos voksne menn) ved start av nevirapinbehandlingen er forbundet med høyere risiko for leverbivirkninger dersom pasienten har målbart HIV-1 RNA i plasma – dvs. konsentrasjon  $\geq 50$  kopier/ml ved behandlingsstart med nevirapin. Alvorlig og livstruende levertoksisitet er blitt observert i kontrollerte og ukontrollerte studier hovedsakelig hos pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml. Nevirapin skal derfor ikke initieres hos voksne kvinner med CD4-tall større enn 250 celler /mm<sup>3</sup> eller hos voksne menn med CD4-tall større enn 400 celler/mm<sup>3</sup> som har målbart HIV-1 RNA i plasma, dersom ikke fordelene ved behandlingen oppveier risikoen.**

**I enkelte tilfeller har en leverskade utviklet seg til tross for avbrutt behandling. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på hepatitt, alvorlig hudreaksjon eller hypersensitivitetsreaksjoner må seponere nevirapin og søke medisinsk hjelp umiddelbart. Nevirapinbehandling skal ikke startes igjen etter alvorlig hepatitt, hud- eller hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.3).**

**Det er viktig å følge doseringsanbefalingene nøye, særlig i innledningsperioden over 14 dager (se pkt. 4.2).**

## Hudreaksjoner

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, også tilfeller med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter behandlet med nevirapin, hovedsakelig i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Disse omfatter også Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved hudutslett, konstitusjonelle og viscerale symptomer. Pasientene må følges nøye de første 18 ukene av behandlingen. Pasienter som utvikler et hudutslett må overvåkes nøye. Behandling med nevirapin må avbrytes permanent hos alle pasienter som utvikler alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennsymptomer (feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse), inklusive Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Nevirapin må seponeres permanent hos pasienter som får hypersensitivitetsreaksjon (karakterisert ved utslett med allmenne symptomer samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon), se pkt. 4.4.

Behandling med høyere doser Viramune enn anbefalt kan øke frekvensen og alvorlighetsgraden av hudreaksjoner av typen Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med Viramune -behandling.

Samtidig bruk av prednison (40 mg/dag de første 14 dagene av Viramune -behandlingen med umiddelbar frisetting) har vist seg ikke å redusere insidensen av nevirapin -assosiert hudutslett, og kan forbindes med en økning i insidens og alvorlighetsgrad av hudutslett de første 6 ukene av nevirapinbehandlingen.

Det synes å være risiko for å utvikle alvorlige hudreaksjoner når den anbefalte initiale doseringen ikke følges eller når det går lang tid fra de første symptomene opptrer og til lege kontaktes. Kvinner synes å ha høyere risiko for å utvikle hudutslett enn menn, enten de får nevirapin eller en behandling som ikke innbefatter nevirapin.

Pasienten bør informeres om at en vanlig bivirkning av nevirapin er hudutslett og rådes til umiddelbart å ta kontakt med lege ved ethvert tegn på hudutslett. De fleste hudutslett som forekommer ved behandling med nevirapin opptrer i løpet av de første 6 ukers behandling. Pasienten skal derfor følges nøye i denne perioden.

Pasienten bør informeres om at de ikke skal begynne med Viramune depottabletter før ethvert utslett som har oppstått i løpet av den 14 dager lange oppstartsfasen med Viramune med umiddelbar frisetting har forsvunnet. Doseringen én gang daglig med Viramune med umiddelbar frisetting bør ikke fortsette utover 28 dager. På dette tidspunktet bør alternativ behandling vurderes på grunn av mulig risiko for undereksposering og resistens.

Pasienter som får alvorlige hudreaksjoner eller hudutslett i kombinasjon med allmennpåvirkning som feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og leddsmerter eller generell sykdomsfølelse skal seponere behandlingen og søke medisinsk hjelp umiddelbart. Disse pasientene må ikke behandles med nevirapin på nytt.

Ved mistanke om et nevirapin assosiert hudutslett hos pasientene, bør det tas leverfunksjonsprøver. Pasienter med moderat til alvorlig forhøyede verdier (ASAT eller ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi) skal seponere nevirapin permanent.

Behandling med nevirapin skal seponeres permanent og ikke påbegynnes igjen hos pasienter som utvikler en hypersensitivitetsreaksjon, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon (se pkt. 4.3).

## Leverreaksjoner

Alvorlige og livstruende levertoksisitet, også fulminant hepatitt med dødelig utfall er rapportert ved behandling med nevirapin. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking. Risikoen for leverbivirkninger er størst de første 6 ukene av behandlingen. Risikoen vedvarer imidlertid utover denne perioden og kontrollen bør fortsette med hyppige intervaller gjennom hele behandlingen.

Rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som har utviklet hud- og/eller leverreaksjoner i forbindelse med nevirapinbehandling.

Forhøyet ASAT eller ALAT > 2,5 ganger øvre referanseverdi og/eller samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved start av antiretroviral behandling, forbindes med en høyere risiko for leverbivirkninger ved antiretroviral terapi generelt, inkludert regimer som innbefatter nevirapin.

Kvinner og pasienter med høye CD4-tall som er behandlingsnaive ved behandlingsstart med nevirapin er forbundet med økt risiko for leverbivirkninger. I en retrospektiv analyse av flere kliniske studier med Viramune tabletter med umiddelbar frisetting, hadde kvinner tre ganger høyere risiko enn menn for symptomatiske leverreaksjoner, ofte i forbindelse med hudutslett (5,8 % vs. 2,2 %), og behandlingsnaive pasienter av begge kjønn med målbar HIV-1 RNA i plasma med høye CD4-tall ved start av nevirapinbehandling hadde høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger av nevirapin. Hovedsakelig pasienter med plasma HIV-1 viral belastning lik eller større enn 50 kopier/ml og kvinner med CD4-tall >250 celler/mm<sup>3</sup> hadde 12 ganger høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger enn kvinner med CD4-tall <250 celler/mm<sup>3</sup> (11,0 % vs. 0,9 %). Det ble observert økt risiko hos menn med målbar HIV-1 RNA i plasma og CD4-tall >400 celler/mm<sup>3</sup> (6,3 % vs. 1,2 % for menn med CD4-tall <400 celler/mm<sup>3</sup>). Denne økte risikoen for toksisitet basert på terskelnivå av CD4-tall er ikke blitt sett hos pasienter med ikke-målbar (mindre enn 50 kopier/ml) plasma HIV-1 viral belastning.

Pasientene bør informeres om at leverreaksjoner er en vesentlig bivirkning av nevirapin som krever nøye overvåking de første 18 ukene av behandlingen. De bør også informeres om at dersom symptomer på hepatitt skulle oppstå, må nevirapin seponeres og de må umiddelbart søke medisinsk utredning, som skal omfatte leverfunksjonstester.

## Måling av leverfunksjon

Laboratorieundersøkelser, inkludert leverfunksjonsprøver skal gjennomføres før behandling med nevirapin påbegynnes, og med passende intervall under behandlingen.

Unormale leverfunksjonsverdier er rapportert ved bruk av nevirapin, noen ganger i løpet av de første ukene med behandling

Asymptomatisk økning av leverenzymer sees ofte og er ikke nødvendigvis en kontraindikasjon for nevirapin. Asymptomatisk økning i gamma-GT er ikke en kontraindikasjon mot å fortsette behandlingen.

Leverfunksjonen bør kontrolleres annenhver uke de første 2 måneder av behandlingen, etter 3 måneders behandling, og deretter regelmessig. Det anbefales også at leverfunksjonen måles dersom pasienten viser tegn eller symptomer på hepatitt og/eller hypersensitivitet.

Ved bytte til Viramune depottabletter er det ikke nødvendig med noen endring i monitoreringsplanen for pasienter som allerede behandles med Viramune med umiddelbar frisetting to ganger daglig.

Hvis ASAT eller ALAT  $\geq$  2,5 ganger øvre referanseverdi før eller under behandling, bør leverfunksjonen kontrolleres oftere ved regelmessige legebesøk. Nevirapin skal ikke gis til pasienter som før behandling har ASAT/ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi, før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på < 5 ganger øvre referanseverdi (se pkt. 4.3).

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på karakteristiske tegn eller funn som tyder på hepatitt, som anoreksi, kvalme, gulsott, bilirubinuri, akolisk avføring, hepatomegali eller øm lever. Pasienten skal oppfordres til å søke lege umiddelbart hvis slike symptomer oppstår.

**Hvis ASAT eller ALAT øker til > 5 ganger øvre referanseverdi under behandling, skal nevirapin seponeres umiddelbart. Hvis ASAT og ALAT går tilbake til utgangsverdiene og pasienten ikke har kliniske tegn eller symptomer på hepatitt, hudutslett, allmenne symptomer eller andre funn som tyder på organdysfunksjon, kan behandling med nevirapin, etter individuell vurdering, startes opp igjen med Viramune umiddelbar frisetting 200 mg én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av Viramune depottabletter 400 mg én gang daglig. I slike tilfeller kreves hyppigere leverfunksjonsmålinger. Hvis unormale leverfunksjonsverdier igjen oppstår skal nevirapin seponeres permanent.**

**Hvis klinisk hepatitt oppstår, karakterisert ved anoreksi, kvalme, oppkast, ikterus OG laboratoriefunn (som moderate til uttalte forandringer av leverfunksjonsverdiene (unntatt gamma-GT)), skal nevirapin seponeres permanent. Behandling med Viramune skal ikke påbegynnes igjen hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.**

### Leversykdom

Sikkerhet og effekt av Viramune har ikke blitt fastslått hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Viramune er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, se pkt. 4.3). Farmakokinetiske resultater tyder på at forsiktighet bør utvises når nevirapin administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Pasienter som har kronisk hepatitt B og C, og behandles med antiretrovirale midler har en økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes.

### Øvrige forsiktighetsregler

Posteksponeringsprofylakse: Alvorlig levertoksisitet, som transplantasjonskrevende leversvikt, har vært rapportert hos personer uten HIV-infeksjon som har fått gjentatte doser Viramune som posteksponeringsprofylakse (PEP), en ikke godkjent indikasjon. Bruken av Viramune, særlig med tanke på behandlingsvarighet, er ikke vurdert på bakgrunn av spesifikke studier ved PEP, og må derfor frarådes.

Kombinasjonsbehandling med nevirapin er ikke en kurativ behandling for pasienter med HIV-1 infeksjon. Pasientene kan fortsatt oppleve sykdommer forbundet med avansert HIV-1 infeksjon, også opportunistiske infeksjoner.

Siden nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, skal ikke andre hormonelle prevensjonsmetoder enn depot-medroksyprogesteronacetat (DMPA) anvendes som eneste antikonsepsjonsmetode av kvinner som behandles med Viramune. Av denne grunn, samt for å redusere risikoen for HIV-smitte, anbefales barriereantikonsepsjon (for eksempel kondom). Når postmenopausal hormonbehandling anvendes samtidig med nevirapin, bør dens terapeutiske effekt følges.

Vekt og metabolske parametre:

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For

lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

I kliniske studier har Viramune vært assosiert med en økning i HDL-kolesterol og en generell forbedring i forholdet mellom total- og HDL-kolesterol. I fravær av spesifikke studier er imidlertid den kliniske betydningen av disse funnene ikke kjent. I tillegg har Viramune ikke vist å forårsake glukoseforstyrrelser.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis jirovecii pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Forekomst av autoimmune sykdommer (som Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert innenfor rammen av immun reaktivering. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandling.

På bakgrunn av tilgjengelige farmakokinetiske data kan samtidig bruk av rifampicin og nevirapin ikke anbefales. Videre er følgende preparater ikke anbefalt i kombinasjon med Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombinasjon med cobicistat), atazanavir (i kombinasjon med ritonavir), fosamprenavir (hvis ikke administrert sammen med lavdose ritonavir) (se pkt. 4.5).

Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pediatrike pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.

Laktose: Viramune depottabletter inneholder 400 mg laktose pr. høyeste anbefalte døgndose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Noen pasienter har rapportert at det kan forekomme rester i avføringen som ligner intakte tabletter. Basert på for tiden tilgjengelige data, er dette ikke vist å påvirke behandlingseffekten.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Følgende data ble generert ved hjelp av Viramune tabletter med umiddelbar frisetting, men antas å gjelde for alle formuleringer.

Nevirapin induserer CYP3A og potensielt CYP2B6, med maksimal induksjon innen 2-4 uker etter at kronisk behandling er påbegynt.

Substanser som følger denne metabolismen kan ha reduserte plasmakonsentrasjoner ved samtidig administrering med nevirapin. Det anbefales derfor å nøye følge den terapeutiske effekten av legemidler som metaboliseres via P450 når disse gis i kombinasjon med nevirapin.

Absorpsjonen av nevirapin påvirkes ikke av mat, antacida eller legemidler som er formulert i et alkalisk buffersystem.

Interaksjonsdataene presenteres som geometrisk gjennomsnittsverdi med 90 % konfidensintervall (KI) når disse var tilgjengelige. ND (not determined) = ikke bestemt, ↑ = økt, ↓ = redusert, ↔ = ingen effekt.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>ANTIRETROVIRALE MIDLER</b>		
<b>(NRTIs)</b>		
Didanosin 100-150 mg x 2	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> ND Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Emtricitabin	Emtricitabin hemmer ikke humane CYP 450 enzymer.	Viramune og emtricitabin kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Abakavir	Abakavir hemmet ikke cytokrom P450 isoformer i humane levermikrosomer.	Viramune og abakavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Lamivudin 150 mg x 2	Ingen endring i tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum for lamivudin, noe som tyder på at nevirapin ikke har noen induserende effekt på clearance for lamivudin.	Lamivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Stavudin 30/40 mg x 2	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> ND Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapin: Plasmanivåene synes å være uforandret sammenlignet med historiske kontroller.	Stavudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tenofovir 300 mg x 1	Tenofovir-plasmanivåene forblir uforandret ved samtidig administrering med nevirapin.  Nevirapin-plasmanivåene ble ikke endret ved samtidig administrering med tenofovir.	Tenofovir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.



Zidovudin 100-200 mg x 3	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C <sub>min</sub> ND Zidovudin C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapin: Zidovudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken av nevirapin.	Zidovudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.  Granulocytopeni er ofte sett ved bruk av zidovudin. Derfor har pasienter som får nevirapin og zidovudin samtidig, og spesielt pediatrike pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller med en lav benmargsreserve, spesielt de med langtkommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.
<b>IKKE-NUKLEOSIDE REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE (NNRTIS)</b>		
Efavirenz 600 mg x 1	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Samtidig bruk av efavirenz og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4) pga. additiv toksisitet og ingen fordel med hensyn på effekt i forhold til hver NNRTI alene (for resultater fra 2NN-studien, se Viramune formuleringer med umiddelbar frisetting, pkt. 5.1).
Etravirin	Samtidig bruk av etravirin med nevirapin kan forårsake signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonene av etravirin og tap av terapeutisk effekt for etravirin.	Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Interaksjon har ikke vært undersøkt.	Samtidig administrering av Viramune med NNRTIs anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>PROTEASEHEMMERE</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 400/100 mg x 1	<u>Atazanavir/r 300/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uten nevirapin)  Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)  Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Fosamprenavir 1400 mg x 2	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)  Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Samtidig bruk av fosamprenavir og Viramune anbefales ikke hvis ikke fosamprenavir gis sammen med ritonavir (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg x 2	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C <sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)  Nevirapin AUC ↑ 1,14(1,05-1,24) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Lopinavir/ritonavir (kapsler) 400/100 mg x 2	<u>Voksne pasienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Det anbefales å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 533/133 mg (4 kapsler) eller 500/125 mg (5 tabletter à 100/25 mg) to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune. Det kreves ingen dosejustering av Viramune ved samtidig administrering med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (mikstur, oppløsning) 300/75 mg/m <sup>2</sup> x 2	<u>Pediatrike pasienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos barn bør det vurderes å øke dosen av lopinavir/ritonavir til 300/75 mg/m <sup>2</sup> to ganger daglig sammen med mat ved kombinasjon med Viramune, særlig hos pasienter hvor det mistenkes redusert følsomhet for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg x 2	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapin: Samtidig administrering med ritonavir medfører ingen klinisk relevante endringer i plasmanivåene for nevirapin.	Ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.

Sakinavir/ritonavir	De begrensede data som finnes med sakinavir myke gelatinkapsler forsterket med ritonavir antyder ingen klinisk relevant interaksjon mellom sakinavir forsterket med ritonavir og nevirapin.	Sakinavir/ritonavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg x 2	Ingen spesifikk interaksjonsstudie er blitt utført. Begrensede data fra en fase IIa-studie med HIV-infiserte pasienter har vist en klinisk ikke-signifikant 20 % reduksjon av tipranavir $C_{min}$ .	Tipranavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>FUSJONSHEMMERE</b>		
Enfuvirtid	På bakgrunn av substansenes metabolisme, forventes ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Maravirok 300 mg x 1	Maravirok AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok $C_{min}$ ND Maravirok $C_{max}$ $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) sammenlignet med historiske kontroller.  Nevirapinkonsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Maravirok og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>INTEGRASEHEMMERE</b>		
Elvitegravir/ cobicistat	Interaksjonen har ikke vært undersøkt. Cobicistat, en cytokrom P450 3A inhibitor, hemmer leverenzymene signifikant, så vel som andre metabolismeveier. Samtidig administrering vil derfor sannsynligvis resultere i endrede plasmanivåer for cobicistat og Viramune.	Samtidig administrering av Viramune med elvitegravir i kombinasjon med cobicistat anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Raltegravir 400 mg x 2	Ingen kliniske data foreligger. På bakgrunn av raltegravirs metabolisme forventes ingen interaksjoner.	Raltegravir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg x 2	Klaritromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin $C_{min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin $C_{max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolitt 14-OH klaritromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metabolitt 14-OH klaritromycin $C_{min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolitt 14-OH klaritromycin $C_{max}$ $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapin AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapin $C_{min}$ $\uparrow$ 1,28 Nevirapin $C_{max}$ $\uparrow$ 1,24	Eksposeringen for klaritromycin ble signifikant redusert, eksponeringen for 14-OH-metabolitten økt. Siden den aktive metabolitten av klaritromycin har redusert effekt overfor <i>mycobacterium avium-intracellulært kompleks</i> , kan den samlede effekten overfor patogenet være endret. Alternativ behandling til klaritromycin, som azitromycin, bør vurderes. Nøye monitorering med hensyn på leverfunksjonen anbefales.

	sammenlignet med historiske kontroller.	
Rifabutin 150 eller 300 mg x 1	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolitt 25-O-desacetylrifabutin C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)  En klinisk ikke-relevant økning av tilsynelatende clearance av nevirapin (med 9 %) sammenlignet med historiske data ble rapportert.	Ingen signifikant effekt på gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre for rifabutin og Viramune er sett. Rifabutin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer. På grunn av høy interpasient variabilitet, kan imidlertid noen pasienter få betydelig økning i rifabutin eksponering og kan ha høyere risiko for rifabutin-toksisitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering.
Rifampicin 600 mg x 1	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C <sub>min</sub> ND Rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapin C <sub>max</sub> ↓ 0,50 sammenlignet med historiske kontroller.	Samtidig administrering av rifampicin og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4). Leger som har behov for å behandle pasienter som også har tuberkulose og som bruker regimer som innbefatter Viramune, bør vurdere å bruke rifabutin i stedet.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol 200 mg x 1	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapin: Eksponering: ↑100 % sammenlignet med historiske data hvor nevirapin var administrert alene.	På grunn av risiko for økt eksponering for Viramune, bør forsiktighet utvises hvis legemidlene gis samtidig, og pasientene må følges nøye.
Itrakonazol 200 mg x 1	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapin: Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for nevirapin.	Doseøkning bør vurderes for ittrakonazol når disse to legemidlene administreres samtidig.
Ketokonazol 400 mg x 1	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapin: Plasmanivåer: ↑ 1,15-1,28 sammenlignet med historiske kontroller.	Samtidig administrering av ketokonazol og Viramune anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDLER FOR KRONISK HEPATITT B OG C</b>		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av adefovir (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke	Adefovir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.

	forventet. Adefovir påvirket ingen av de vanlige CYP-isoformene kjent for å være involvert i human legemiddelmetabolisme og utskilles renalt. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	
Entecavir	Entecavir er ikke et substrat, en induser eller en inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymer. På grunn av metabolismeveien for entecavir forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon.	Entecavir og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Interferoner (pegylerte interferoner alfa 2a og alfa 2b)	Interferoner har ingen kjent effekt på CYP 3A4 eller 2B6. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Interferoner og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Ribavirin	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av ribavirin (se pkt. 5.1), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Ribavirin inhiberer ikke cytokrom P450-enzymen, og det er ingen bevis fra toksisitetsstudier på at ribavirin inducerer leverenzymen. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon er forventet.	Ribavirin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Telbivudin	Telbivudin er ikke et substrat, induser eller inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymet. På grunn av metabolismeveien for telbivudin forventes ingen relevante legemiddelinteraksjoner.	Telbivudin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiske parametre for cimetidin er sett.  Nevirapin $C_{\min}$ ↑ 1,07	Cimetidin og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Interaksjonen mellom nevirapin og det antitrombotiske legemidlet warfarin er komplisert, med mulighet for både økning og reduksjon i koagulasjonstiden ved samtidig bruk.	Antikoagulasjonsnivået må følges nøye.
<b>ANTIKONSEPSJONSMIDLER</b>		
Depot-medroksyprogesteron-acetat (DMPA) 150 mg hver 3. mnd	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{\min}$ ↔ DMPA $C_{\max}$ ↔  Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin $C_{\max}$ ↑ 1,20	Samtidig administrering av Viramune endret ikke den ovulasjonshemmende effekten av DMPA. DMPA og Viramune kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Etinyløstradiol (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)	Orale hormonelle antikonsepsjonsmidler må ikke brukes som eneste antikonsepsjonsmiddel for kvinner som tar Viramune (se
Noretindron (NET)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93)	

1,0 mg x 1	NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	pkt. 4.4). Passende doser av andre hormonelle antikonsepsjonsmidler (orale eller andre administrasjonsformer) enn DMPA i kombinasjon med Viramune, er ikke fastsatt med hensyn på sikkerhet og effekt.
<b>ANALGETIKA/OPIOIDER</b>		
Metadon individuell dosering	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C <sub>min</sub> ND Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadon-pasienter som starter Viramune -behandling bør følges med tanke på seponeringssymptomer og metadondosen justeres etter behov.
<b>PLANTELEGEMIDLER</b>		
Hypericum Perforatum (Johannesurt)	Serumkonsentrasjonene av nevirapin kan reduseres ved samtidig bruk av plantelegemidlet johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddel-metaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Plantelegemidler som inneholder johannesurt må ikke brukes samtidig med Viramune (se pkt. 4.3). Hvis pasienten allerede bruker johannesurt, bør nevirapinkonsentrasjonen og hvis mulig, virusnivåene kontrolleres, og johannesurt seponeres. Nevirapinkonsentrasjonene kan øke når johannesurt seponeres. Det kan derfor være nødvendig å justere Viramune-dosen. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter at behandling med johannesurt er avsluttet.

#### Annen informasjon:

Nevirapin-metabolitter: Studier med humane lever-mikrosomer indikerte at dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter ikke ble påvirket av tilstedeværelsen av dapson, rifabutin, rifampicin og trimetoprim/sulfametoksazol. Ketokonazol og erytromycin inhiberte signifikant dannelsen av hydroksylerte nevirapin-metabolitter.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør ikke bruke orale antikonseptiva som eneste prevensjonsmetode, fordi nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av slike legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

##### Graviditet

Tilgjengelige data indikerer ingen misdannelser eller toksiske effekter på fosteret eller det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Det ble ikke påvist teratogene effekter i reproduksjonsstudier i drektige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen velkontrollerte kliniske studier på gravide kvinner. Forsiktighet må utvises ved forskrivning av nevirapin til gravide kvinner (se pkt. 4.4). Siden levertoksisitet forekommer hyppigere hos kvinner med CD4-tall over 250 celler/mm<sup>3</sup> med målbart HVI-1 RNA i plasma (50 eller flere kopier/ml), bør

disse forholdene tas i betraktning ved vurdering av terapien (se pkt. 4.4). Det finnes ikke tilstrekkelig bevis for å fastslå at den manglende økning i risiko for toksisitet som er sett hos forbehandlede kvinner med ikke-målbare viral belastning (mindre enn 50 kopier/ml HIV-1 i plasma) og CD4-tall over 250 celler/m<sup>3</sup> ved behandlingsstart med nevirapin også gjelder for gravide kvinner. I alle de randomiserte studier der dette spesielt ble sett på, var gravide kvinner ekskludert og gravide kvinner var underrepresentert i både kohortstudier og i metaanalyser.

#### Amning

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer..

#### Fertilitet

Det ble sett nedsatt fertilitet hos rotter i reproduksjonstoksisitetsstudier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort spesielle undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at de kan oppleve bivirkninger som tretthet under behandling med nevirapin. Derfor bør det anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller betjening av maskiner. Dersom pasienter opplever tretthet skal de unngå potensielt farlige oppgaver som bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De bivirkninger som har vært hyppigst rapportert med Viramune depottabletter hos behandlingsnaive pasienter (inkludert oppstartsfasen med formulering med umiddelbar frisetting) i klinisk studie 1100.1486 (VERxVE) var utslett, kvalme, unormale leverfunksjonsverdier, hodepine, tretthet, hepatitt, abdominalsmerter, diaré og feber. Det har ikke blitt identifisert nye bivirkninger for Viramune depottabletter som ikke har blitt identifisert tidligere for Viramune tabletter med umiddelbar frisetting og mikstur.

Erfaring etter markedsføring har vist at de alvorligste bivirkningene er Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, alvorlig hepatitt/leversvikt og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, karakterisert ved utslett med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati, samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

#### Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Følgende bivirkninger som kan ha en årsakssammenheng til behandling med Viramune depottabletter er rapportert. Frekvensene angitt under er basert på samlede insidensrater av bivirkninger observert i gruppene med Viramune umiddelbar frisetting (oppstartsfasen, tabell 1) og med Viramune depottabletter (randomisert fase/vedlikeholdsfase, tabell 2) i klinisk studie 1100.1486 med 1068 pasienter eksponert for Viramune med tenofovir/emtricitabin som grunnbehandling.

Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Tabell 1: Oppstartsfase med Viramune med umiddelbar frisetting**

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Mindre vanlige	granulocytopeni
Sjeldne	anemi

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Mindre vanlige hypersensitivitet (inkl. anafylaktisk reaksjon, angioødem, urtikaria),  
legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaksjon

#### *Nevrologiske sykdommer*

Vanlige hodepine

#### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige magesmerte, kvalme, diare

Mindre vanlige oppkast

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

Mindre vanlige gulsot, fulminant hepatitt (som kan være fatal)

Sjeldne hepatitt (inkl. alvorlig og livstruende hepatotoksisitet) (0,09 %)

#### *Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige utslett (6,7 %)

Mindre vanlige Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være fatal)  
(0,2 %), angioødem, urtikaria

#### *Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

Mindre vanlige artralgi, myalgi

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Vanlige tretthet, feber

#### *Undersøkelser*

Mindre vanlige unormale leverfunksjonsprøver (økt alanin aminotransferase, økte transaminaser,  
økt aspartat aminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økte hepatiske  
enzym, hypertransaminasemi), redusert nivå av fosfor i blodet, økt blodtrykk

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

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Mindre vanlige anemi, granulocytopeni

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Mindre vanlige hypersensitivitet (inkl. anafylaktisk reaksjon, angioødem, urtikaria),  
legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaksjon

#### *Nevrologiske sykdommer*

Vanlige hodepine

#### *Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige magesmerte, kvalme, oppkast, diare

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

Vanlige hepatitt (inkl. alvorlig og livstruende hepatotoksisitet) (1,6 %)

Mindre vanlige gulsot, fulminant hepatitt (som kan være fatal)

#### *Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige utslett (5,7 %)

Mindre vanlige Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være fatal)  
(0,6 %), angioødem, urtikaria

#### *Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

Mindre vanlige artralgi, myalgi



### *Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet*

Vanlige                    tretthet  
Mindre vanlige       feber

### *Undersøkelser*

Vanlige                    unormale leverfunksjonsprøver (økt alanin aminotransferase, økte transaminaser, økt aspartat aminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økt hepatisk enzym, hypertransaminasemi), redusert nivå av fosfor i blodet, økt blodtrykk

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger ble identifisert i andre studier med nevirapin eller ved rapportering etter markedsføring, men ble ikke sett i den randomiserte, kontrollerte studien 1100.1486. Siden granulocytopeni, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, anafylaktisk reaksjon, gulsot, fulminant hepatitt (som kan være fatal), urtikaria, redusert nivå av fosfor i blodet og økt blodtrykk i innledningsperioden med Viramune med umiddelbar frisetting ikke ble sett i studie 1100.1486, ble frekvens-kategorien estimert utifra en statistisk kalkulering basert på det totale antall pasienter eksponert for nevirapin med umiddelbar frisetting under innledningsperioden i den randomiserte, kontrollerte studien 1100.1486 (n=1068).

Tilsvarende, siden anemi, granulocytopeni, anafylaktisk reaksjon, gulsot, Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (som kan være fatal), angioødem, redusert fosfor i blodet og økt blodtrykk i vedlikeholdsfase med Viramune depottabletter ikke ble sett i studie 1100.1486, ble frekvens-kategorien estimert utifra en statistisk kalkulering basert på det totale antall pasienter eksponert for nevirapin depottabletter i vedlikeholdsfasen av den randomiserte, kontrollerte studien 1100.1486 (n=505).

### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapportert når nevirapin er brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler: pankreatitt, perifer neuropati og trombocytopeni. Disse bivirkningene forbindes ofte med andre antiretrovirale midler og kan forventes når nevirapin brukes i kombinasjon med andre midler. Det er imidlertid usannsynlig at disse bivirkningene er forårsaket av nevirapinbehandling. Sjeldne tilfeller av lever- og nyresvikt er rapportert.

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Den rapporterte tiden til start er imidlertid mer variabel og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### *Hud og subkutane vev*

Den vanligste kliniske toksiske effekten av nevirapin er hudutslett. Hudutslettene er vanligvis milde til moderate makulopapulære, erytematøse huderupsjoner, med eller uten pruritus, lokalisert til kroppen, ansiktet og ekstremitetene. Hypersensitivitet (inkl. anafylaktisk reaksjon, angioødem og urtikaria) er rapportert. Hudutslettene forekommer alene eller i kombinasjon med legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer karakterisert ved utslett i forbindelse med allmenne symptomer som feber, artralgi, myalgi og lymfadenopati samt viscerale sykdommer som hepatitt, eosinofili, granulocytopeni og nyredysfunksjon.

Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har inntruffet hos pasienter som behandles med nevirapin. Dødelige

tilfeller av SJS, TEN og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer er rapportert. De fleste av de alvorlige tilfellene av hudutslett inntrådte i løpet av de første 6 ukene av behandlingen. Noen tilfeller krevde hospitalisering og i ett tilfelle var kirurgisk intervensjon nødvendig (se pkt. 4.4).

I studien 1100.1486 (VERxVE) fikk pasienter som ikke tidligere hadde fått antiretroviral behandling en oppstartsdose på Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting én gang daglig i 14 dager (n=1068), før de ble randomisert til å få enten Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig, eller Viramune 400 mg depotabletter én gang daglig. Alle pasienter fikk tenofovir + emtricitabin som grunnbehandling. Sikkerhetsdata inkluderte alle pasientbesøk frem til den siste pasienten hadde fullført 144 uker i studien. Dette inkluderer også sikkerhetsdata fra den åpne oppfølgingsstudien etter 144 uker (som pasienter fra begge behandlingsgrupper kunne gå over i etter fullførte 144 uker blindet fase). Alvorlig eller livstruende utslett som ble antatt å ha sammenheng med nevirapinbehandling oppsto hos 1,1 % av pasientene under oppstartsfasen med Viramune umiddelbar frisetting. Alvorlig utslett forekom hos 1,4 % og 0,2 % under den randomiserte fasen henholdsvis i gruppen med Viramune umiddelbar frisetting og Viramune depot. Ingen livstruende (grad 4) utslett med antatt sammenheng med Viramune ble rapportert under den randomiserte fasen i denne studien. Seks tilfeller av Stevens-Johnson syndrom ble rapportert i studien, hvor alle unntatt ett oppstod innen de første 30 dagene av nevirapinbehandling.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) ble pasienter på behandling med Viramune 200 mg umiddelbar frisetting to ganger daglig i minst 18 uker randomisert til enten å motta Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig (n=295) eller til å forbli på behandling med Viramune umiddelbar frisetting (n=148). I denne studien, ble ingen grad 3 eller 4 utslett observert i noen av behandlingsgruppene.

#### *Lever og galleveier*

De hyppigst observerte avvik i laboratorieprøver var forhøyede leverfunksjonsverdier (LFT) som ALAT, ASAT, gamma-GT, total bilirubin og alkalisk fosfatase. Asymptomatisk økning av gamma-GT forekommer hyppigst. Tilfeller av gulsott er rapportert. Tilfeller av hepatitt (alvorlige eller livstruende levertoksisitet, også fulminant hepatitt med dødelig utgang) er rapportert hos pasienter behandlet med nevirapin. Den mest uttalte risikofaktor for en alvorlig leverreaksjon var forhøyede leverfunksjonsverdier før start av behandlingen. De første 18 ukene av behandlingen er en kritisk periode som krever nøye overvåking (se pkt. 4.4).

I studien 1100.1486 (VERxVE) fikk pasienter som ikke tidligere hadde fått Viramune en oppstartsdose på 200 mg med umiddelbar frisetting én gang daglig i 14 dager, før de ble randomisert til å få enten Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig, eller Viramune 400 mg depotabletter én gang daglig. Alle pasienter fikk tenofovir + emtricitabin som grunnbehandling. Pasienter med CD4 tall  $<250$  celler/mm<sup>3</sup> for kvinner og  $<400$  celler/mm<sup>3</sup> for menn ble inkludert. Data på mulige symptomer på hepatiske hendelser ble samlet inn prospektivt i denne studien. Sikkerhetsdata inkluderer alle pasientbesøk frem til den siste pasienten hadde fullført studieuke 144. Insidensen av symptomatiske hepatiske hendelser under oppstartsfasen med Viramune umiddelbar frisetting var 0,5 %. Etter oppstartsfasen var insidensen av symptomatiske hepatiske hendelser 2,4 % i Viramune umiddelbar frisettingsgruppen, og 1,6 % i gruppen som fikk Viramune depottabletter. Totalt sett var det en sammenlignbar insidens av symptomatiske hepatiske hendelser blant menn og kvinner inkludert i VERxVE.

I studie 1100.1526 (TRANxITION) ble ingen grad 3 eller 4 kliniske hepatiske hendelser observert i noen av behandlingsgruppene.

#### Pediatrik populasjon

Basert på erfaring fra kliniske studier med Viramune tabletter med umiddelbar frisetting og mikstur på 361 pediatrike pasienter hvor de fleste fikk kombinasjonsbehandling med ZDV eller/og ddI, var de hyppigst rapporterte bivirkningene relatert til nevirapin de samme som hos voksne. Granulocytopeni ble hyppigere observert hos barn. I en åpen klinisk studie (ACTG 180), forekom legemiddelrelatert granulocytopeni hos 5/37 (13,5 %) pasienter. I ACTG 245, en dobbel blind placebokontrollert studie,

var frekvensen av alvorlig legemiddelrelatert granulocytopeni 5/305 (1,6 %). Isolerte tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller Stevens-Johnson/toksisk epidermal nekrolyse syndrom er rapportert i denne populasjonen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det foreligger intet kjent antidot som kan anvendes ved overdose med nevirapin. Tilfeller av overdosering med Viramune umiddelbar frisetting er rapportert ved doser fra 800 til 6000 mg daglig i inntil 15 dager. Pasientene har vist ødem, erythema nodosum, tretthet, feber, hodepine, søvnløshet, kvalme, lungeinfiltrat, hudutslett, svimmelhet, oppkast, forhøyede transaminaser og vekttap. Alle disse effektene avtok da nevirapin ble seponert.

#### Pediatrisk populasjon

Det er rapportert ett tilfelle av massiv utilsiktet overdose hos en nyfødt. Den inntatte dosen var 40 ganger den anbefalte dosen på 2 mg/kg/dag. Det ble observert mild isolert nøytropeni og hyperlaktatemi, som forsvant spontant i løpet av en uke uten noen kliniske komplikasjoner. Ett år senere var barnets utvikling fortsatt normal.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05A G01.

#### Virkningsmekanisme

Nevirapin er en ikke-nukleosid revers transkriptase hemmer (NNRTI) av HIV-1. Nevirapin er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 revers transkriptase, men har ingen biologisk signifikant hemmende effekt på HIV-2 revers transkriptase eller på eukaryot DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , eller  $\delta$ .

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin hadde en median EC<sub>50</sub>-verdi (konsentrasjon som fører til 50 % hemming) på 63 nM mot en samling av gruppe M HIV-1-isolater fra clade A, B, C, D, F, G og H, og sirkulerende rekombinante former ("circulating recombinant forms", CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG og CRF12\_BF som replikerer i humane embryonale 293 celler fra nyre. I en samling på 2923 kliniske isolater, hovedsakelig subtype B HIV-1, var gjennomsnittlig EC<sub>50</sub>-verdi 90 nM. Tilsvarende EC<sub>50</sub>-verdier oppnås når den antivirale aktiviteten av nevirapin måles i mononukleære celler fra perifert blod, makrofager som stammer fra monocytter eller lymfoblastoid cellelinje. Nevirapin hadde ingen antiviral aktivitet mot isolater fra gruppe O HIV-1- eller HIV-2-isolater i cellekulturer.

Nevirapin i kombinasjon med efavirenz viste en kraftig antagonistisk anti-HIV-1 aktivitet *in vitro* (se pkt. 4.5). Nevirapin var additiv til antagonistisk med proteasehemmeren ritonavir eller fusjonshemmeren enfuvirtid. Nevirapin viste additiv til synergistisk anti-HIV-1 aktivitet i kombinasjon med proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, sakinavir og tipranavir, og NRTIene abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin. Anti-HIV-1 aktiviteten av nevirapin ble motvirket av anti-HBV- legemidlet adefovir og anti-HCV- legemidlet ribavirin *in vitro*.

## Resistensutvikling

HIV-1-isolater med nedsatt følsomhet (100-250 ganger) til nevirapin er påvist i cellekultur. Genotypisk analyse viste mutasjoner i HIV-1 RT-genet Y181C og/eller V106A avhengig av anvendt virusstamme og cellelinje. Tid til utvikling av nevirapinresistens i cellekultur endret seg ikke når utvalget inkluderte nevirapin i kombinasjon med flere andre NNRTI-preparater.

Genotypisk analyse av isolater fra antiretroviralt naive pasienter som opplevde virologisk svikt (n=71) etter å ha tatt nevirapin en gang daglig (n=25) eller to ganger daglig (n=46) i kombinasjon med lamivudin eller stavudin i 48 uker, viste at isolater fra henholdsvis 8/25 og 23/46 pasienter inneholdt én eller flere av de følgende NNRTI-resistensassosierte substitusjonene: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L og M230L.

Genotypiske analyser ble utført på isolater fra 86 antiretroviralt behandlingsnaive pasienter som avsluttet VERxVE studien (1100.1486) etter å ha opplevd virologisk svikt (rebound-effekt, delvis respons), grunnet en bivirkning, eller som hadde forbigående økning i viral belastning i løpet av studien. Analyser fra pasienter som fikk Viramune med umiddelbar frisetting to ganger daglig eller Viramune depottabletter én gang daglig i kombinasjon med tenofovir og emtricitabin viste at isolater fra 50 pasienter inneholdt resistensmutasjoner forventet for et nevirapinbasert regime. Av disse 50 pasientene utviklet 28 resistens til efavirenz og 39 utviklet resistens til etravirin (den vanligste resistens mutasjonen som oppstod var Y181C). Det var ingen forskjell basert på hvilken formulering som ble brukt (umiddelbar frisetting to ganger daglig eller depottabletter én gang daglig).

De observerte mutasjonene ved svikt var de som var forventet ved et nevirapinbasert regime. To nye substitusjoner på kodoner tidligere assosiert med nevirapinresistens ble observert: en pasient med Y181I i Viramune depottablett gruppen og en pasient med Y188N i Viramune umiddelbar frisettingsgruppen. Resistens til nevirapin ble bekreftet ved fenotype.

## Kryss-resistens

En rask fremvekst av HIV-stammer som er kryss-resistente mot NNRTI-preparater er observert in vitro. Kryss-resistens overfor efavirenz er forventet etter virologisk svikt med nevirapin. Avhengig av testresultatene for resistens, kan det deretter brukes en behandling som inneholder etravirin. Kryss-resistens mellom nevirapin og enten HIV protasehemmere, HIV integrasehemmere eller HIV inngangshemmere er ikke sannsynlig fordi de involverte enzymløse er forskjellige. Tilsvarende er potensialet for kryss-resistens mellom nevirapin og NRTI-preparater lavt fordi molekylene har forskjellige bindingssteder på revers transkriptase.

## Kliniske resultater

Behandling med Viramune er undersøkt både hos tidligere ubehandlede pasienter og hos pasienter som tidligere er behandlet med andre HIV-medikamenter.

### Kliniske studier med depotabletter

Den kliniske effekten av Viramune depottabletter er basert på 48-ukers data fra en randomisert, dobbeltblindet, dobbel-dummy fase 3 studie (VERxVE – studie 1100.1486) hos behandlingsnaive pasienter og på 24-ukers data fra en randomisert, open-label studie hos pasienter som gikk over fra Viramune med umiddelbar frisetting gitt to ganger daglig, til Viramune depottabletter gitt én gang daglig (TRANxITION – studie 1100.1526).

#### *Behandlingsnaive pasienter*

VERxVE (studie 1100.1486) er en fase 3 studie hvor behandlingsnaive pasienter fikk Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting én gang daglig i 14 dager, før de ble randomisert til å få enten Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting 2 ganger daglig, eller Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig. Alle pasienter fikk tenofovir + emtricitabin som grunnbehandling. Randomisering ble

utført ved screening av HIV-1 RNA nivå ( $\leq 100\ 000$  kopier/ml og  $> 100\ 000$  kopier/ml). Utvalgte demografi- og sykdomskarakteristikker ved baseline er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Demografi- og sykdomskarakteristikker ved baseline for studie 1100.1486**

	Viramune umiddelbar frisetting n=508*	Viramune depot n=505
<b>Kjønn</b>		
- Mann	85 %	85 %
- Kvinne	15 %	15 %
<b>Opprinnelse</b>		
- Hvit	74 %	77 %
- Svart	22 %	19 %
- Asiatisk	3 %	3 %
- Annet**	1 %	2 %
<b>Region</b>		
- Nord Amerika	30 %	28 %
- Europa	50 %	51 %
- Latin Amerika	10 %	12 %
- Afrika	11 %	10 %
<b>Baseline Plasma HIV-1 RNA (<math>\log_{10}</math> kopier/ml)</b>		
- Gjennomsnitt (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66 %	67 %
- $> 100\ 000$	34 %	33 %
<b>Baseline CD4 tall (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Gjennomsnitt (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 subtype</b>		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

\* Inkluderer 2 pasienter som ble randomisert, men som aldri fikk blindet legemiddel.

\*\* Inkluderer amerikanske indianere/urbefolkning fra Alaska og Hawaii/Stillehavsoyer.

Tabell 2 beskriver resultatene ved 48 uker fra VERxVE studien (1100.1486). Disse resultatene inkluderer alle pasienter som ble randomisert etter oppstartsfasen på 14 dager med Viramune med umiddelbar frisetting og som fikk minst én dose med blindet studielegemiddel.

**Tabell 2: Resultater ved 48 uker i studie 1100.1486\***

	Viramune Umiddelbar frisetting N=506	Viramune Depot N=505
Virologisk respons (HIV-1 RNA $< 50$ kopier/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologisk svikt	5,9 %	3,2 %
- Aldri redusert ved uke 48	2,6 %	1,0 %
- Tilbakefall	3,4 %	2,2 %
Avsluttet studielegemidlet før uke 48	18,2 %	15,8 %

-Død	0,6 %	0,2 %
-Bivirkninger	8,3 %	6,3 %
-Annet**	9,3 %	9,4 %

\*Inkluderer pasienter som fikk minst én dose med blindet studielegemiddel etter randomisering. Pasienter som avsluttet behandling i oppstartsfasen er ekskludert.

\*\*Inkluderer manglende oppfølging, tilbaketrekking av samtykke, non-compliance, manglende effekt, graviditet og annet.

Ved uke 48 var gjennomsnittlig endring av antall CD4 celler fra baseline henholdsvis 184 celler/mm<sup>3</sup> og 197 celler/mm<sup>3</sup> for gruppene som fikk Viramune med umiddelbar frisetting og Viramune depot.

Tabell 3 viser resultater ved uke 48 i studie 1100.1486 (etter randomisering) i forhold til viral belastning ved baseline.

**Tabell 3: Resultater ved uke 48 i studie 1100.1486 i forhold til viral belastning ved baseline\*.**

	Antall med respons/totalt antall (%)		Forskjell i % (95 % KI)
	Viramune umiddelbar frisetting	Viramune depot	
Baseline HIV-1 viral belastning stratum (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)
<b>Totalt</b>	<b>384/506 (75,9 %)</b>	<b>409/505 (81,0 %)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\*Inkluderer pasienter som fikk minst én dose med blindet studielegemiddel etter randomisering. Pasienter som avsluttet behandling i oppstartsfasen er ekskludert.

\*\*Basert på Cochrans statistikk med kontinuitetskorrigering for varians kalkuleringen.

Den totale prosenten for respondere på behandlingen observert i studie 1100.1486 (inkludert oppstartsfasen), uten hensyn til formulering er 793/1068=74,3%. Nevneren 1068 inkluderer 55 pasienter som avsluttet behandlingen i løpet av oppstartsfasen og to pasienter som ble randomisert, men som aldri ble behandlet med randomisert dose. Telleren 793 er antall pasienter som responderte på behandlingen ved uke 48 (384 fra gruppen med umiddelbar frisetting og 409 fra gruppen med depot).

#### Lipider, endring fra baseline

Endringer fra baseline i fastende lipider er angitt i tabell 4.

**Tabell 4: Sammendrag av lipid laboratorieverdier ved baseline (screening) og ved uke 48 – studie 1100.1486**

	Viramune umiddelbar frisetting			Viramune depot		
	Baseline (gj,snitt) n=503	Uke 48 (gj,snitt) n=407	Prosentvis endring* n=406	Baseline (gj,snitt) n=505	Uke 48 (gj,snitt) n=419	Prosentvis endring* 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
Triglyserider (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\*Prosentvis endring er medianen av endringer innen hver pasient fra baseline, for pasienter med både baseline og 48 ukers verdier, og er ikke en enkel differanse mellom den gjennomsnittlige baseline verdi og den gjennomsnittlige verdi ved uke 48.

*Pasienter som byttet fra Viramune med umiddelbar frisetting til Viramune depottabletter*

TRANxITION (studie 1100.1526) er en fase 3 studie som undersøker sikkerhet og antiviral aktivitet hos pasienter som bytter fra Viramune med umiddelbar frisetting til Viramune depottabletter. I denne open-label studien ble 443 pasienter som allerede stod på et antiviralt regime inneholdende Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig med HIV-1 RNA <50 kopier/ml randomisert i en 2:1 ratio til Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig eller Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig. Tilnærmet halvparten av pasientene hadde tenofovir + emtricitabin som grunnbehandling, mens de andre pasientene fikk abacavirsulfat + lamivudin eller zidovudin + lamivudin. Tilnærmet halvparten av pasientene hadde minst 3 års foregående eksponering for Viramune med umiddelbar frisetting før de ble inkludert i 1100.1526 –studien.

Ved 24 uker etter randomisering i TRANxITION studien, hadde 92,6 % og 93,6 % av pasientene som henholdsvis fikk Viramune 200 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig eller Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig fortsatt HIV-1 RNA <50 kopier/ml.

### Pediatrik populasjon

Resultatene fra en 48ukers analyse av den sørafrikanske studien BI 1100.1368 bekreftet at dosegruppene 4/7 mg/kg og 150 mg/m<sup>2</sup> var godt tolerert og effektive i behandlingen av antiretroviral-naive barn. En tydelig bedring i CD4+ celle-prosent ble observert fram til uke 48 for begge dosegrupper. Begge doseringsregimene reduserte dessuten virusmengden effektivt. Ingen uventede sikkerhetsfunn ble observert i noen av dosegruppene i denne 48ukers studien.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon:

Farmakokinetikken til nevirapin har blitt studert i en enkeltdosestudie (studie 1100.1485) med Viramune depottabletter hos 17 friske frivillige personer. Den relative biotilgjengeligheten til nevirapin når det ble dosert som en 400 mg Viramune depottablett, i forhold til 2 Viramune 200 mg tabletter med umiddelbar frisetting, var ca. 75 %. Gjennomsnittlig maks plasmakonsentrasjon av nevirapin var 2060 ng/ml målt ved et gjennomsnitt på 24,5 timer etter administrering av 400 mg Viramune depottabletter.

Farmakokinetikken av Viramune depottabletter har også blitt studert i en multipl dose farmakokinetikkstudie (studie 1100.1489) i 24 HIV-1 smittede pasienter som byttet fra kontinuerlig behandling med Viramune med umiddelbar frisetting til Viramune depottabletter. AUC<sub>0-24,ss</sub> og C<sub>min,ss</sub> for nevirapin målt etter 19 dager med fastende dosering med Viramune 400 mg depottabletter én gang daglig var henholdsvis ca. 80 % og 90 %, av AUC<sub>0-24,ss</sub> og C<sub>min,ss</sub> målt når pasientene ble gitt Viramune 200 mg tabletter med umiddelbar frisetting to ganger daglig. Det geometriske gjennomsnittet nevirapin C<sub>min,ss</sub> var 2770 ng/ml.

Når Viramune depottabletter ble dosert samtidig med et måltid med høyt fettinnhold, var nevirapin AUC<sub>0-24,ss</sub> og C<sub>min,ss</sub> henholdsvis ca. 94% og 98% av AUC<sub>0-24,ss</sub> og C<sub>min,ss</sub> målt når pasientene fikk Viramune tabletter med umiddelbar frisetting. Forskjellen som ble sett i nevirapins farmakokinetikk når Viramune depottabletter ble dosert fastende eller til måltider er ikke vurdert klinisk relevant. Viramune depottabletter kan tas med eller uten mat.

Noen pasienter har rapportert at det kan forekomme rester i avføringen som ligner intakte tabletter. Basert på for tiden tilgjengelige data, er dette ikke vist å påvirke behandlingseffekten.

Distribusjon: Nevirapin er lipofilt og foreligger hovedsakelig uionisert ved fysiologisk pH. Etter intravenøs administrasjon til voksne friske frivillige var distribusjonsvolumet (V<sub>dss</sub>) 1,21 ± 0,09 l/kg, noe som indikerer en omfattende distribusjon hos mennesker. Nevirapin passerer lett over placent og gjenfinnes i morsmelk. Ved plasmakonsentrasjoner i området 1-10 µg/ml er 60 % av nevirapin bundet til plasmaproteiner. Nevirapinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken (n = 6) ble funnet å være 45 % (± 5 %) av plasmakonsentrasjonen, noe som tilsvarer den fraksjon i plasma som ikke bindes til plasmaproteiner.

**Biotransformasjon og eliminasjon:** *In vivo* studier hos mennesker og *in vitro* studier med humane lever mikrosomer har påvist at nevirapin gjennomgår en omfattende cytokrom P450 (oksidativ) biotransformasjon til en rekke hydroksylerte metabolitter. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer at den oksidative metabolismen av nevirapin i hovedsak medieres via P450 isoenzymer i CYP3A familien, selv om også andre isoenzymer kan spille en sekundær rolle. I en massebalanse/ekskresjons studie med på 8 friske frivillige menn som ble dosert til steady state med nevirapin 200 mg to ganger/døgn og deretter fikk 50 mg C14-merket nevirapin, ble  $91,4 \pm 10,5$  % av den radiomerkede dosen gjenfunnet, med urin ( $81,3 \pm 11,1$  %) som hovedekskresjonsvei sammenlignet med fæces ( $10,1 \pm 1,5$  %). Mer enn 80 % av radioaktiviteten i urin forelå som glukuronidkonjugater av hydroksylerte metabolitter. Cytokrom P450 metabolisme, glukuronidkonjugasjon og ekskresjon av glukuronidkonjugatene i urin er følgelig hovedveien for nevirapin biotransformasjon og eliminasjon hos mennesker. Bare en liten fraksjon (< 5 %) av radioaktiviteten i urin (< 3 % av totaldosen) var uomdannet nevirapin, og renal ekskresjon spiller følgelig en ubetydelig rolle i eliminasjonen av uomdannet nevirapin.

Det er vist at nevirapin kan indusere cytokrom P450. Farmakokinetikken til denne autoinduksjonen karakteriseres av en 1,5 til 2 ganger økning i den tilsynelatende clearance når nevirapin doseres oralt (200-400 mg/dag) i to til fire uker, sammenlignet med clearance etter en tilsvarende enkeltdose. Autoinduksjonen medfører også en tilsvarende nedgang i den terminale halveringstiden for nevirapin i plasma, fra omkring 45 timer etter en enkeltdose til 25-30 timer når preparatet doseres 200-400 mg/døgn som gjentatt dosering.

**Nedsatt nyrefunksjon:** Farmakokinetikken av en enkeltdose nevirapin med umiddelbar frisetting er sammenlignet hos 23 pasienter med mild ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), moderat ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) eller alvorlig nyredysfunksjon ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), nyresvikt eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse, samt hos 8 pasienter med normal nyrefunksjon ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nedsatt nyrefunksjon (mild, moderat og alvorlig) medførte ingen signifikant endring av farmakokinetikken av nevirapin. Hos pasienter med dialysekrevene ESRD fant man en reduksjon på 43,5 % i nevirapin AUC etter en ukes behandling. Det var også en akkumulering av nevirapin hydroksymetabolitter i plasma. Resultatene tyder på at å gi en tilleggsdosering til voksne med nevirapin med umiddelbar frisetting etter hver dialysebehandling kan være nyttig for å motvirke effekten av dialysen på nevirapin clearance. For pasienter med  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min kreves ingen justering av nevirapindosen. Hos pediatrike pasienter med nyredysfunksjon som får dialysebehandling er det anbefalt at pasientene etter hver dialyse får en tilleggsdose Viramune mikstur eller tabletter med umiddelbar frisetting som tilsvarer 50% av den anbefalte daglige dosen. Dette vil hjelpe til å utligne effektene av dialyse på nevirapin clearance. Viramune depottabletter har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og Viramune tabletter med umiddelbar frisetting skal brukes.

**Nedsatt leverfunksjon:** Det er utført en steady-state studie som sammenligner 46 pasienter med mild (n=17; Ishak Score 1-2), moderat (n=20; Ishak Score 3-4) eller alvorlig (n=9; Ishak Score 5-6, 8 pasienter med Child-Pugh klasse A, Child-Pugh klasse ikke relevant hos 1 pasient) leverfibrose som mål på nedsatt leverfunksjon.

Pasientene fikk antiretroviral terapi som inneholdt Viramune 200 mg tabletter med umiddelbar frisetting to ganger daglig i minst 6 uker før farmakokinetisk prøvetaking. Median terapivarighet var 3,4 år. I denne studien ble den farmakokinetiske fordelingen ved gjentatt dosering ikke endret for nevirapin og de fem oksidative metabolittene.

Imidlertid hadde ca. 15 % av disse pasientene med leverfibrose nevirapin bunnkonsentrasjoner over 9000 ng/ml (2 ganger gjennomsnittlig vanlig bunnkonsentrasjon). Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør følges nøye for tegn på legemiddelindusert toksisitet.

I en enkeltdose farmakokinetikkstudie av 200 mg Viramune tabletter med umiddelbar frisetting hos HIV-negative pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, n=6; Child-Pugh klasse B, n=4) ble det observert en signifikant økning i AUC for nevirapin hos en Child-Pugh klasse B pasient med ascites, noe som tyder på at hos pasienter med forverret leverfunksjon og ascites,



kan det være en risiko for akkumulering av nevirapin i den systemiske sirkulasjonen. Fordi nevirapin induserer sin egen metabolisme ved gjentatt dosering, er det ikke sikkert denne enkeltdosestudien vil reflektere innvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken ved gjentatt dosering (se pkt. 4.4). Viramune depottabletter har ikke blitt undersøkt hos pasienter med leversvikt og Viramune tabletter med umiddelbar frisetting skal brukes.

#### *Kjønn*

I den multinasjonale 2NN studien med Viramune tabletter med umiddelbar frisetting, ble det utført en populasjonsfarmakokinetisk substudie av 1077 pasienter, hvorav 391 kvinner. Kvinnelige pasienter viste 13,8 % lavere nevirapin-clearance enn mannlige pasienter. Denne forskjellen anses ikke som klinisk relevant. Siden verken kroppsvekt eller kroppsmasseindeks (BMI) påvirket nevirapin-clearance, kan effekten av kjønn ikke forklares ut fra kroppsstørrelse.

Kjønnseffekter på farmakokinetikken til Viramune depottabletter har blitt undersøkt i studie 1100.1486. Kvinnelige pasienter har en tendens til høyere (ca. 20-30 %) bunnkonsentrasjon i behandlingsgruppene med Viramune depottablett og Viramune med umiddelbar frisetting.

#### *Eldre*

Nevirapins farmakokinetikk hos HIV-1 smittede voksne ser ikke ut til å endres med alder (fra 18-68 år). Nevirapin er ikke undersøkt særskilt hos pasienter som er eldre enn 65 år. Svarte pasienter (n=80/gruppe) i studie 1100.1486 viste tilnærmet 30 % høyere bunnkonsentrasjon enn kaukasiske pasienter (250-325 pasienter/gruppe) i gruppene Viramune med umiddelbar frisetting og Viramune depottabletter ved 48 ukers behandling med 400 mg/dag.

#### *Pediatrisk populasjon:*

Data angående farmakokinetikken av nevirapin kommer fra to hovedkilder: En 48 ukers barnestudie fra Sør-Afrika (BI 1100.1368) som omfatter 123 HIV-1 positive, antiretroviral-naive pasienter i alderen 3 måneder til 16 år, og en samlet analyse av fem protokoller fra Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) som omfatter 495 pasienter i alderen 14 dager til 19 år.

Farmakokinetiske data fra 33 pasienter (alder 0,77-13,7 år) i gruppen med intensiv prøvetaking, viste at clearance for nevirapin økte med økende alder på en måte som er forenlig med økende kroppsoverflate. En nevirapindosering på 150 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig (etter en to-ukers innledningsperiode med 150 mg/m<sup>2</sup> en gang daglig) ga geometrisk gjennomsnitt eller gjennomsnittlig nevirapin bunnkonsentrasjoner mellom 4-6 µg/ml (som beregnet fra voksne data). Dessuten var de observerte bunnkonsentrasjonene av nevirapin sammenlignbare mellom de to metodene.

Samlet analyse av Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protokollene 245, 356, 366, 377 og 403, gjorde det mulig å evaluere barn under 3 måneder (n=17) som var inkludert i disse PACTG studiene. De observerte plasmakonsentrasjonene av nevirapin var i samme område som observert for voksne og resten av barnepopulasjonen, men varierte mer mellom pasientene, særlig i annen levemåned.

Farmakokinetikken til Viramune depotabletter ble undersøkt i studie 1100.1518. Vekt- eller kroppsoverflateberegnet dose med Viramune med umiddelbar frisetting ble gitt til 85 pasienter (3 til <18 år) i minst 18 uker og ble så byttet til Viramune depottabletter (2 x 100 mg, 3 x 100 mg eller 1 x 400 mg én gang daglig) i kombinasjon med andre antiretroviralialia i 10 dager. Den observerte geometriske gjennomsnittsratio av Viramune depottabletter til Viramune med umiddelbar frisetting var ~90 % for C<sub>min,ss</sub> og AUC<sub>ss</sub>, med 90 % konfidensintervall innen 80 %- 125 %; ratio for C<sub>max,ss</sub> var lavere og forenlig med depotformulering én gang daglig. Geometrisk gjennomsnittlig steady-state plasmakonsentrasjon av Viramune depottabletter ved predose bunnkonsentrasjon var henholdsvis 3880 ng/ml, 3310 ng/ml og 5350 ng/ml i aldersgruppene 3 til <6 år, 6 til <12 år og 12 til <18 år. Totalt var eksponeringen hos barn lik den observerte hos voksne som fikk Viramune depottabletter i studie 1100.1486.

I enkeltdose, parallellgruppe biotilgjengelighetsstudier (studiene 1100.1517 og 1100.1531), viste Viramune 50 og 100 mg depottabletter forlenget frisettingskarakteristikk med forlenget absorpsjon og

lavere makskonsentrasjon, lignende observasjonen som ble sett når en 400 mg depottablett ble sammenlignet med en Viramune 200 mg tablett med umiddelbar frisetting.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker andre enn de som ble observert i de kliniske studiene, basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. I karsinogenisitetstudier induserer nevirapin levertumorer hos rotte og mus. Disse funnene skyldes sannsynligvis at nevirapin induserer leverenzymer, og ikke en genotoksisk virkningsmekanisme.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktose (som monohydrat)  
Hypromellose  
Gult jernoksid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Dersom bokser brukes, skal legemidlet anvendes innen 2 måneder etter at boksen er åpnet.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Vedlikeholdspakning:

Polyvinylklorid (PVC)/aluminiumsfolie gjennomtrykspakninger. Eskene inneholder 30 depottabletter eller 90 depottabletter, eller

HDPE (high density polyetylen) plastboks, med en plasthette og en forsegling av induksjonsfolie. Boksen inneholder 30 depottabletter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 1998  
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

#### *Viramune 200 mg tablett*

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

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

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

#### *Viramune 50 mg/5 ml mikstur, suspensjon og Viramune 400 mg depottablett*

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****BLISTER YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 200 mg tabletter  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (vannfritt)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: Inneholder laktose (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter  
120 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Viramune 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****BLISTER YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 200 mg tablett  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (vannfritt)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: Inneholder laktose (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Startpakning inneholdende 14 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Viramune 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 200 mg tabletter  
nevirapin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****FLASKE YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 50 mg/5 ml mikstur, suspensjon  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur inneholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Inneholder sukrose, sorbitol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml mikstur, suspensjon

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Rystes forsiktig før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP  
Brukes innen 6 måneder etter at flasken er åpnet

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Viramune 50 mg/5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****FLASKE ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 50 mg/5 ml mikstur, suspensjon  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur inneholder 10 mg nevirapin (som hemihydrat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Inneholder sukrose, sorbitol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml mikstur, suspensjon

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Rystes forsiktig før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP  
Brukes innen 6 måneder etter at flasken er åpnet

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 400 mg nevirapin (vannfri)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: inneholder laktose (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Brukes en gang daglig  
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Anvendes innen 2 måneder etter at boksen er åpnet

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Viramune 400 mg depottabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 400 mg nevirapin (vannfri)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Brukes én gang daglig  
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Anvendes innen 2 måneder etter at boksen er åpnet

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG TIL BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 400 mg nevirapin (vannfri)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: inneholder laktose (for ytterligere informasjon se pakningsvedlegg)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter  
90 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Brukes én gang daglig  
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/055/008 (30 depottabletter)  
EU/1/97/055/009 (90 depottabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Viramune 400 mg depottabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Viramune 400 mg depottabletter  
nevirapin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Viramune 200 mg tabletter nevirapin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Viramune er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viramune
3. Hvordan du bruker Viramune
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viramune
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Viramune er og hva det brukes mot**

Viramune tilhører legemiddelgruppen antiretrovirale midler som brukes ved behandling av Humant Immunsivikt Virus (HIV-1) infeksjon.

Virkestoffet i medisinen din heter nevirapin. Nevirapin hører til en klasse medisiner mot HIV som kalles ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI). Revers transkriptase er et enzym som HIV trenger for å formere seg. Nevirapin stopper revers transkriptase fra å virke. Ved å stoppe revers transkriptase fra å virke, hjelper Viramune til med å kontrollere HIV-infeksjonen.

Viramune er beregnet til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn i alle aldre. Du må ta Viramune sammen med andre antiretrovirale legemidler. Legen vil anbefale de beste legemidlene for deg.

**Dersom Viramune er foreskrevet til barnet ditt, må du være oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget er ment for barnet ditt (les da "barnet ditt" istedenfor "du/deg").**

#### **2. Hva du må vite før du bruker Viramune**

##### **Bruk ikke Viramune**

- dersom du er allergisk overfor nevirapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tatt Viramune tidligere og måtte stoppe behandlingen fordi du fikk:
  - alvorlig hudutslett
  - hudutslett med andre symptomer, for eksempel
    - feber
    - blemmer
    - munnsår
    - øyebetennelse
    - hevelse i ansiktet
    - generell hevelse
    - kortpustethet

- muskel- eller leddsmerter
- generell sykdomsfølelse
- magesmerter
- overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner)
- leverbetennelse (hepatitt)
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du tidligere måtte avbryte behandling med Viramune på grunn av forandring i leverfunksjonen
- dersom du tar medisiner som inneholder urten johannesurt (*Hypericum perforatum*). Denne urten kan føre til at Viramune ikke virker som det skal.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege eller apotek før du bruker Viramune.**

**De første 18 ukene av behandlingen er det veldig viktig at du og legen din er oppmerksom på tegn på lever- eller hudreaksjoner. Disse kan bli alvorlige og til og med livstruende. Du har størst risiko for å få en slik reaksjon i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.**

**Dersom du får alvorlige hud- eller overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner som kan vise seg som hudutslett) sammen med andre bivirkninger som**

- feber,
- blemmer,
- munnsår,
- øyebetennelse,
- hevelse i ansiktet,
- generell hevelse,
- kortpustethet,
- muskel- eller leddsmerter,
- generell sykdomsfølelse,
- eller magesmerter,

**SKAL DU SLUTTE Å TA VIRAMUNE OG OMGÅENDE KONTAKTE din lege da slike reaksjoner kan være livstruende eller medføre dødsfall. Selv hvis du bare får milde symptomer på hudutslett med eller uten andre reaksjoner, må du umiddelbart informere legen som kan gi råd om behandlingen med Viramune skal avbrytes.**

**Dersom du får symptomer som kan tyde på leverskade som**

- appetittløshet,
- kvalme,
- oppkast,
- gulaktig hud (gulsott),
- magesmerter,

**må du slutte å ta Viramune og umiddelbart kontakte legen din.**

**Dersom du utvikler alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhetsreaksjoner under behandling med Viramune, SKAL DU IKKE TA VIRAMUNE igjen før du har rådført deg med lege.**

**Du må ta den dosen Viramune som legen har bestemt. Dette er særlig viktig de første 14 dagene av behandlingen (se mer informasjon under ”Hvordan du bruker Viramune”).**

Følgende pasienter har økt risiko for å utvikle leverproblemer:

- kvinner
- pasienter med hepatitt B- eller C-infeksjon
- pasienter med unormale leverfunksjonstester
- tidligere ubehandlede pasienter med høye CD4-tall ved starten av Viramune-behandling (mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup> hos kvinner, mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup> hos menn)
- forhandlede pasienter med målbar HIV-1 virusmengde i plasma og høyere CD4-tall ved starten av Viramune-behandlingen (kvinner med mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup>, menn med mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup>)

Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (sykdom i forbindelse med AIDS), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din.

I tillegg til de opportunistiske infeksjonene kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du begynner å ta medisiner for behandling av HIV-infeksjonen din. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen har startet. Hvis du legger merke til noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hendene og føttene og som beveger seg oppover stammen av kroppen, hjertebank, skjelvninger eller hyperaktivitet, ta kontakt med legen din umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Forandringer i fordelingen av kroppsfett kan forekomme hos pasienter som behandles med kombinasjoner med forskjellige antiretrovirale legemidler. Kontakt legen hvis du merker endringer i fettfordelingen på kroppen din (se punkt 4 "*Mulige bivirkninger*").

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev på grunn av mangel på blodtilførsel til skjelettet). Varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Informér legen din dersom du tar nevirapin og zidovudin samtidig siden det kan være nødvendig å sjekke antall hvite blodceller hos deg.

Ta ikke Viramune etter at du har vært utsatt for HIV med mindre du er diagnostisert med HIV og legen din har foreskrevet det til deg.

Prednison bør ikke brukes til å behandle hudutslett forårsaket av Viramune.

Dersom du bruker orale prevensjonsmidler (p-piller) eller andre former for hormonell prevensjon, bør du bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom) i tillegg for å hindre graviditet og videre overføring av HIV.

Dersom du får hormonbehandling for overgangsalderen, bør du rådføre deg med lege før du tar dette legemidlet.

Dersom du tar eller får foreskrevet rifampicin til behandling av tuberkulose, bør du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

### **Barn og ungdom**

Viramune tabletter kan brukes av:

- barn over 16 år
- barn under 16 år som
  - veier 50 kg eller mer
  - eller har en kroppsoverflate over 1,25 kvadratmeter.

Viramune finnes også som mikstur til mindre barn.

### **Andre legemidler og Viramune**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer legen om alle andre medisiner du bruker før behandling med Viramune startes.

Det kan være nødvendig for legen din å undersøke om de andre legemidlene fortsatt virker, og endre dosene. Les nøye pakningsvedleggene for alle HIV-legemidlene du bruker sammen med Viramune.

Det er særlig viktig at du informerer legen dersom du tar eller nylig har tatt:

- johannesurt (*Hypericum perforatum*, legemiddel til behandling av depresjon)
- rifampicin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- rifabutin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- makrolider, f.eks. klaritromycin (legemiddel til behandling av bakterielle infeksjoner)
- flukonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- ketokonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- itrakonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- metadon (legemiddel til behandling av opiat-avhengighet)
- warfarin (legemiddel som nedsetter blodleivringen)
- hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. P-piller)
- atazanavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- lopinavir/ritonavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- fosamprenavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- efavirenz (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- etravirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- rilpivirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- zidovudin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- elvitegravir/cobicistat (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)

Legen din vil følge effekten av Viramune og disse legemidlene dersom du bruker dem sammen.

Dersom du behandles med nyredialyse, kan legen din vurdere å justere dosen av Viramune. Dette skyldes at Viramune kan vaskes delvis ut av blodet ved dialyse.

### **Inntak av Viramune sammen med mat og drikke**

Viramune kan tas sammen med mat og drikke.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan oppleve tretthet ved bruk av Viramune. Du bør derfor være forsiktig ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis du føler tretthet skal du ikke utføre potensielt farlige oppgaver som å kjøre eller bruke maskiner.

### **Viramune inneholder laktose og natrium**

Viramune tablett inneholder laktose (melkesukker).

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Viramune tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Viramune**

Du skal ikke bruke Viramune alene. Du må ta det sammen med minst to andre antiretrovirale legemidler. Legen din vil anbefale den beste medisinen for deg.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Dosen er én 200 mg tablett én gang daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Etter 14 dager er vanlig dose én 200 mg tablett to ganger daglig.

Det er svært viktig at du bare tar én Viramune tablett daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Dersom du får utslett i løpet av denne perioden, skal du ikke øke dosen, men ta kontakt med legen din.

Den 14 dager lange innledningsperioden har vist seg å redusere risikoen for å få hudutslett.

Siden Viramune alltid må tas sammen med andre HIV antiretrovirale legemidler, må du følge bruksanvisningene for de andre legemidlene dine nøye. Disse finner du i pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Viramune finnes også i flytende form som mikstur. Denne er særlig egnet:

- hvis du har problemer med å svelge tabletter
- eller du er et barn som veier under 50 kg
- eller du er et barn som har en kroppsoverflate under 1,25 kvadratmeter (legen din vil beregne kroppsoverflaten din).

Du må fortsette å ta Viramune så lenge legen din har bestemt.

I avsnittet ”*Advarsler og forsiktighetsregler*” står det at legen kommer til å følge leverprøver og være oppmerksom på uønskede effekter som for eksempel hudutslett. Avhengig av utviklingen kan legen din komme til å avbryte eller avslutte behandlingen med Viramune. Senere kan behandlingen gjenopptas med en lavere dosering.

Ta bare Viramune tabletter gjennom munnen. Tablettene dine må ikke tygges. Du kan ta Viramune med eller uten mat.

#### **Dersom du tar for mye av Viramune**

Ta ikke mer Viramune enn det som er anbefalt av legen eller som beskrives i dette pakningsvedlegget. Det finnes lite informasjon om effekten av Viramune ved overdosering. Kontakt lege hvis du har tatt mer Viramune enn du skulle.

#### **Dersom du har glemt å ta Viramune**

Forsøk å ikke glemme noen dose. Hvis du oppdager at du har glemt en dose innen 8 timer, ta da den glemte dosen så snart som mulig. Hvis det er mer enn 8 timer siden du skulle tatt en dose, ta kun neste dose til vanlig tidspunkt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Viramune**

At du tar alle dosene på riktig tidspunkt:

- øker effekten av de samlede antiretrovirale legemidlene dine vesentlig
- minsker sjansene for at HIV-infeksjonen blir resistent mot de antiretrovirale legemidlene dine

Det er derfor viktig at du fortsetter å ta Viramune riktig, som angitt ovenfor, bortsett fra når legen sier at du skal avslutte behandlingen.

Dersom du har vært uten Viramune i mer enn 7 dager, vil legen anbefale at du starter med innledningsperioden på 14 dager (se ovenfor) igjen, før du går tilbake til behandling to ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Som nevnt under ” Advarsler og forsiktighetsregler” er de viktigste bivirkningene av Viramune alvorlige og livstruende hudreaksjoner og alvorlig leverskade. Disse bivirkningene forekommer vanligvis i løpet av de første 18 ukene av behandlingen med Viramune. Dette er derfor en viktig periode som krever nøye legeoppfølging.**

Kontakt lege umiddelbart dersom du oppdager symptomer på hudutslett.

Når hudutslett forekommer er de vanligvis milde eller middels alvorlige. Hos noen av pasientene kan imidlertid hudutslettet, som viser seg som blemmer, være svært alvorlig og livstruende (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), og dødsfall har blitt rapportert. De fleste tilfeller av både alvorlige og milde til middels alvorlige hudutslett forekommer i løpet av de første 6 behandlingssukene.

Hvis hudutslett oppstår samtidig som du føler deg syk, må du avbryte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart.

Overfølsomhetsreaksjoner (allergi) kan forekomme. Slike reaksjoner kan vise seg som anafylaksi (alvorlig form for allergisk reaksjon) med symptomer som:

- hudutslett
- hevelse i ansiktet
- pusteproblemer (kramper i bronkiene)
- anafylaktisk sjokk

Overfølsomhetsreaksjoner kan også vise seg som hudutslett med andre bivirkninger som:

- feber
- blemmer i huden
- munnsår
- øyebetennelse
- hevelse i ansiktet
- hevelse ellers på kroppen
- kortpustethet
- muskel- eller leddsmerter
- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- generell sykdomsfølelse
- alvorlige lever- eller nyreproblemer (lever- eller nyresvikt).

Informér legen din umiddelbart hvis du får hudutslett eller noen av de andre overfølsomhetsreaksjonene (allergiske reaksjonene). Slike reaksjoner kan være livstruende.

Unormal leverfunksjon er rapportert ved behandling med Viramune. Dette inkluderer noen tilfeller av leverbetennelse (hepatitt), som kan oppstå plutselig og utvikle seg raskt (fulminant hepatitt), og leversvikt, som begge kan føre til dødsfall.

Informér legen din hvis du får noen av de følgende kliniske symptomene på leverskade:

- appetittløshet
- kvalme
- oppkast
- gulaktig hud (gulsott)
- magesmerter

Bivirkningene angitt nedenfor har vært rapportert hos pasienter som har fått Viramune:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hudutslett

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- redusert antall hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- hodepine
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- løs avføring (diaré)
- leverbetennelse (hepatitt)
- tretthet
- feber
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- allergisk reaksjon karakterisert ved utslett, opphovning av ansiktet, pusteproblemer (kramper i bronkiene) eller anafylaktisk sjokk
- redusert antall rød blodlegemer (anemi)
- gulaktig hud (gulsott)
- alvorlig og livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- elveblest (urtikaria)
- hevelse under huden (angioødem)
- leddsmerter (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- redusert fosfor i blodet
- økt blodtrykk

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- plutselig og intens leverbetennelse (fulminant hepatitt)
- legemiddelutløst reaksjon med symptomer fra hele kroppen (legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer)

Følgende reaksjoner er rapportert når Viramune er brukt i kombinasjon med andre HIV-midler:

- redusert antall røde blodlegemer eller blodplater
- betennelse i bukspyttkjertelen
- redusert eller unormal følelse i huden

Disse reaksjonene forekommer i forbindelse med andre HIV-midler og kan derfor også forekomme når Viramune brukes i kombinasjon med disse. Det er usannsynlig at disse bivirkningene skyldes behandling med Viramune.

### **Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

En reduksjon i hvite blodlegemer (granulocytopeni) kan forekomme, noe som er vanligere hos barn. En reduksjon i rød blodlegemer (anemi), som kan være forbundet med nevirapinbehandling, er også mer vanlig hos barn. Som ved hudutslett bør du informere legen om enhver bivirkning.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## 5. Hvordan du oppbevarer Viramune

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Viramune

- Virkestoffet er nevirapin. Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin.
- Andre innholdsstoffer er:
  - mikrokrystallinsk cellulose,
  - laktose (som monohydrat),
  - povidon K25,
  - natriumstivelseglykolat,
  - kolloidal vannfri silika og
  - magnesiumstearat

### Hvordan Viramune ser ut og innholdet i pakningen

Hvite, ovale, bikonvekse tabletter. En side er preget med koden «54 193», med en strek mellom «54» og «193». Den andre siden er merket med firmasympolet. Tabletten har delestrek, men skal ikke deles. Viramune tabletter finnes i gjennomtrykkspakninger med 14, 60 eller 120 tabletter pr. eske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Viramune finnes også som mikstur.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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  
Hellas

eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Viramune 50 mg/5 ml mikstur, suspensjon** nevirapin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Viramune er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viramune
3. Hvordan du bruker Viramune
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viramune
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Viramune er og hva det brukes mot**

Viramune tilhører legemiddelgruppen antiretrovirale midler som brukes ved behandling av Humant Immunsivikt Virus (HIV-1) infeksjon.

Virkestoffet i medisinen din heter nevirapin. Nevirapin hører til en klasse medisiner mot HIV som kalles ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI). Revers transkriptase er et enzym som HIV trenger for å formere seg. Nevirapin stopper revers transkriptase fra å virke. Ved å stoppe revers transkriptase fra å virke, hjelper Viramune til med å kontrollere HIV-infeksjonen.

Viramune er beregnet til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn i alle aldre. Du må ta Viramune sammen med andre antiretrovirale legemidler. Legen vil anbefale de beste legemidlene for deg.

**Dersom Viramune er foreskrevet til barnet ditt, må du være oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget er ment for barnet ditt (les da "barnet ditt" istedenfor "du/deg").**

#### **2. Hva du må vite før du bruker Viramune**

##### **Bruk ikke Viramune**

- dersom du er allergisk overfor nevirapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tatt Viramune tidligere og måtte stoppe behandlingen fordi du fikk:
  - alvorlig hudutslett
  - hudutslett med andre symptomer, for eksempel
    - feber
    - blemmer
    - munnsår
    - øyebetennelse
    - hevelse i ansiktet
    - generell hevelse
    - kortpustethet

- muskel eller leddsmerter
- generell sykdomsfølelse
- magesmerter
- overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner)
- leverbetennelse (hepatitt)
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du tidligere måtte avbryte behandling med Viramune på grunn av forandring i leverfunksjonen
- dersom du tar medisiner som inneholder urten johannesurt (*Hypericum perforatum*). Denne urten kan føre til at Viramune ikke virker som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege eller apotek før du bruker Viramune.**

**De første 18 ukene av behandlingen er det veldig viktig at du og legen din er oppmerksom på tegn på lever- eller hudreaksjoner. Disse kan bli alvorlige og til og med livstruende. Du har størst risiko for å få en slik reaksjon i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.**

**Dersom du får alvorlige hud- eller overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner som kan vise seg som hudutslett) sammen med andre bivirkninger som**

- feber,
- blemmer,
- munnsår,
- øyebetennelse,
- hevelse i ansiktet,
- generell hevelse,
- kortpustethet,
- muskel- eller leddsmerter,
- generell sykdomsfølelse,
- eller magesmerter,

**SKAL DU SLUTTE Å TA VIRAMUNE OG OMGÅENDE KONTAKTE din lege da slike reaksjoner kan være livstruende eller medføre dødsfall. Selv hvis du bare får milde symptomer på hudutslett med eller uten andre reaksjoner, må du umiddelbart informere legen som kan gi råd om behandlingen med Viramune skal avbrytes.**

**Dersom du får symptomer som kan tyde på leverskade som.**

- appetittløshet,
- kvalme,
- oppkast,
- gulaktig hud (gulsott),
- magesmerter,

**må du slutte å ta Viramune og umiddelbart kontakte legen din.**

**Dersom du utvikler alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhetsreaksjoner under behandling med Viramune, SKAL DU IKKE TA VIRAMUNE igjen før du har rådført deg med lege.**

**Du må ta den dosen Viramune som legen har bestemt. Dette er særlig viktig de første 14 dagene av behandlingen (se mer informasjon under ”*Hvordan du bruker Viramune*”).**

Følgende pasienter har økt risiko for å utvikle leverproblemer:

- kvinner
- pasienter med hepatitt B- eller C-infeksjon
- pasienter med unormale leverfunksjonstester
- tidlige ubehandlede pasienter med høye CD4-tall ved starten av Viramune-behandling (mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup> hos kvinner, mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup> hos menn)
- forhandlede pasienter med målbar HIV-1 virusmengde i plasma og høyere CD4-tall ved starten av Viramune-behandlingen (kvinner med mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup>, menn med mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup>)

Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (sykdom i forbindelse med AIDS), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din.

I tillegg til de opportunistiske infeksjonene kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du begynner å ta medisiner for behandling av HIV-infeksjonen din. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen har startet. Hvis du legger merke til noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hendene og føttene og som beveger seg oppover stammen av kroppen, hjertebank, skjelvninger eller hyperaktivitet, ta kontakt med legen din umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Forandringer i fordelingen av kroppsfett kan forekomme hos pasienter som behandles med kombinasjoner med forskjellige antiretrovirale legemidler. Kontakt legen hvis du merker endringer i fettfordelingen på din eller ditt barns kropp (se punkt 4 "*Mulige bivirkninger*").

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev på grunn av mangel på blodtilførsel til skjelettet). Varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Informér legen din dersom du tar nevirapin og zidovudin samtidig siden det kan være nødvendig å sjekke antall hvite blodceller hos deg.

Ta ikke Viramune etter at du har vært utsatt for HIV med mindre du er diagnostisert med HIV og legen din har foreskrevet det til deg.

Prednison bør ikke brukes til å behandle hudutslett forårsaket av Viramune.

Dersom du bruker orale prevensjonsmidler (p-piller) eller andre former for hormonell prevensjon, bør du bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom) i tillegg for å hindre graviditet og videre overføring av HIV.

Dersom du får hormonbehandling for overgangsalderen, bør du rådføre deg med lege før du tar dette legemidlet.

Dersom du tar eller får foreskrevet rifampicin til behandling av tuberkulose, bør du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

### **Barn og ungdom**

Viramune mikstur kan anvendes til barn i alle aldre. Følg alltid nøye de instruksjoner som legen har gitt for ditt barn.

Viramune finnes også som tabletter. Viramune tabletter kan brukes av:

- barn over 16 år
- barn under 16 år som
  - veier 50 kg eller mer
  - eller som har en kroppsoverflate over 1,25 kvadratmeter.

### **Andre legemidler og Viramune**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer legen om alle andre medisiner du bruker før behandling med Viramune startes. Det kan være nødvendig for legen din å undersøke om de andre legemidlene fortsatt virker, og endre dosene. Les nøye pakningsvedleggene for alle HIV-legemidlene du bruker sammen med Viramune.

Det er særlig viktig at du informerer legen dersom du tar eller nylig har tatt:

- johannesurt (*Hypericum perforatum*, legemiddel til behandling av depresjon)
- rifampicin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- rifabutin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- makrolider, f.eks. klaritromycin (legemiddel til behandling av bakterielle infeksjoner)
- flukonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- ketokonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- itrakonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- metadon (legemiddel til behandling av opiat-avhengighet)
- warfarin (legemiddel som nedsetter blodlevringen)
- hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. P-piller)
- atazanavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- lopinavir/ritonavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- fosamprenavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- efavirenz (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- etravirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- rilpivirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- zidovudin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- elvitegravir/cobicistat (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)

Legen din vil følge effekten av Viramune og disse legemidlene dersom du bruker dem sammen.

Dersom du behandles med nyredialyse, kan legen din vurdere å justere dosen av Viramune. Detteskyldes at Viramune kan vaskes delvis ut av blodet ved dialyse.

### **Inntak av Viramune sammen med mat og drikke**

Viramune kan tas sammen med mat og drikke.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan oppleve tretthet ved bruk av Viramune. Du bør derfor være forsiktig ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis du føler tretthet skal du ikke utføre potensielt farlige oppgaver som å kjøre eller bruke maskiner.

### **Viramune inneholder sukrose, sorbitol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og natrium**

Viramune mikstur inneholder 150 mg sukrose pr. ml. Dette bør tas i betraktning hos pasienter med diabetes mellitus. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar Viramune. Kan være skadelig for tennene.

Viramune mikstur inneholder 162 mg sorbitol per ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar dette legemidlet.



Viramune mikstur inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat. Disse ingrediensene kan forårsake allergiske reaksjoner over tid.

Viramune mikstur inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

### 3. Hvordan du bruker Viramune

Du skal ikke bruke Viramune alene. Du må ta det sammen med minst to andre antiretrovirale legemidler. Legen din vil anbefale den beste medisinen for deg.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er den samme til alle voksne (20 ml).

Legen til barnet ditt vil beregne dosen til barnet. Beregningen vil inkludere ditt barns alder og vekt, eller kroppsoverflate. Sørg for at legen informerer deg nøye om hvilken dose du skal gi til ditt barn.

#### Voksne:

Dosen for voksne er 20 ml (200 mg) én gang daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Etter 14 dager er vanlig dose 20 ml (200 mg) to ganger daglig.

Det er svært viktig at du bare tar 20 ml Viramune daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Dersom du får utslett i løpet av denne perioden, skal du ikke øke dosen, men ta kontakt med legen din.

Viramune finnes også som 200 mg tabletter til voksne (fra 16 år).

#### Barn:

Dosen til barn er 4 mg/kg kroppsvekt eller 150 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate én gang daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Deretter vil ditt barn bli overført til dosering to ganger daglig, og barnets lege vil bestemme riktig dose på bakgrunn av ditt barns vekt eller kroppsoverflate.

Det er svært viktig at barnet ditt tar Viramune bare én gang daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Hvis barnet ditt utvikler utslett i løpet av denne perioden, skal du ikke øke dosen, men ta kontakt med barnets lege.

Viramune finnes også som 200 mg tabletter til eldre barn som veier 50 kg eller mer eller som har en kroppsoverflate over 1,25 m<sup>2</sup>. Legen vil informere deg om riktig dose til ditt barn. Barnets lege kommer også til å kontrollere barnets vekt eller kroppsoverflate kontinuerlig for å kunne foreskrive riktig dose. Spør legen eller på apoteket om du er usikker.

Viramune mikstur, suspensjon skal ristes forsiktig før administrasjon. Mål opp den nøyaktige dosen ved hjelp av en doseringssprøyte.

Hvis du er voksen og velger et annet måleredskap (målebeger eller teskje) er det viktig å være sikker på at du tar hele dosen. Dette er fordi en del av miksturen kan sitte igjen i begeret eller på skjeen. For å gjøre dette skyll måleredskapen nøye med vann og drikk det.

Det følger ikke doseringssprøyte og doseringskopp med Viramune mikstur, suspensjon. Be om å få en sprøyte eller kopp på apoteket hvis du ikke har en.

Den 14 dager lange innledningsperioden har vist seg å redusere risikoen for å få hudutslett.

Siden Viramune alltid må tas sammen med andre HIV antiretrovirale legemidler, må du følge bruksanvisningene for de andre legemidlene dine nøye. Disse finner du i pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Du må fortsette å ta Viramune så lenge legen din har bestemt.

I avsnittet ”*Advarsler og forsiktighetsregler*” står det at legen kommer til å følge leverprøver og være oppmerksom på uønskede effekter som for eksempel hudutslett. Avhengig av utviklingen kan legen din komme til å avbryte eller avslutte behandlingen med Viramune. Senere kan behandlingen gjenopptas med en lavere dosering.

Viramune mikstur er en flytende suspensjon som skal svelges. Ryst flasken forsiktig før du tar medisinen din.

#### **Dersom du tar for mye av Viramune**

Ta ikke mer Viramune enn det som er anbefalt av legen eller som beskrives i dette pakningsvedlegget. Det finnes lite informasjon om effekten av Viramune ved overdosering. Kontakt lege hvis du eller ditt barn har tatt mer Viramune enn du skulle.

#### **Dersom du har glemt å ta Viramune**

Forsøk å ikke glemme noen dose. Hvis du oppdager at du har glemt en dose innen 8 timer, ta da den glemte dosen så snart som mulig. Hvis det er mer enn 8 timer siden du skulle tatt en dose, ta kun neste dose til vanlig tidspunkt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Viramune**

At du tar alle dosene på riktig tidspunkt:

- øker effekten av de samlede antiretrovirale legemidlene dine vesentlig
- minsker sjansene for at HIV-infeksjonen blir resistent mot de antiretrovirale legemidlene dine

Det er derfor viktig at du fortsetter å ta Viramune riktig, som angitt ovenfor, bortsett fra når legen sier at du skal avslutte behandlingen.

Dersom du har vært uten Viramune i mer enn 7 dager, vil legen anbefale at du starter med innledningsperioden på 14 dager (se ovenfor) igjen, før du går tilbake til behandling to ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Som nevnt under ”*Advarsler og forsiktighetsregler*” er de viktigste bivirkningene av Viramune alvorlige og livstruende hudreaksjoner og alvorlig leverskade. Disse bivirkningene forekommer vanligvis i løpet av de første 18 ukene av behandlingen med Viramune. Dette er derfor en viktig periode som krever nøye legeoppfølging.**

Kontakt lege umiddelbart dersom du oppdager symptomer på hudutslett.

Når hudutslett forekommer er de vanligvis milde eller middels alvorlige. Hos noen av pasientene kan imidlertid hudutslettet, som viser seg som blemmer, være svært alvorlig og livstruende (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og dødsfall har blitt rapportert. De fleste tilfeller av

både alvorlige og milde til middels alvorlige hudutslett forekommer i løpet av de første 6 behandlingssukene.

Hvis hudutslett oppstår samtidig som du føler deg syk, må du avbryte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart. Legg nøye merke til om ditt barn får utslett. Selv om utslettene ser normale ut (f.eks. bleieutslett), kan de være forårsaket av Viramune. Spør barnets lege om du er i tvil.

Overfølsomhetsreaksjoner (allergi) kan forekomme. Slike reaksjoner kan vise seg som anafylaksi (alvorlig form for allergisk reaksjon) med symptomer som:

- hudutslett
- hevelse i ansiktet
- pusteproblemer (kramper i bronkiene)
- anafylaktisk sjokk

Overfølsomhetsreaksjoner kan også vise seg som hudutslett med andre bivirkninger som:

- feber
- blemmer i huden
- munnsår
- øyebetennelse
- hevelse i ansiktet
- hevelse ellers på kroppen
- kortpustethet
- muskel- eller leddsmerter
- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- generell sykdomsfølelse
- alvorlige lever- eller nyreproblemer (lever- eller nyresvikt).

Informér legen din umiddelbart hvis du eller ditt barn får hudutslett eller noen av de andre overfølsomhetsreaksjonene (allergiske reaksjonene). Slike reaksjoner kan være livstruende.

Unormal leverfunksjon er rapportert ved behandling med Viramune. Dette inkluderer noen tilfeller av leverbetennelse (hepatitt), som kan oppstå plutselig og utvikle seg raskt (fulminant hepatitt), og leversvikt, som begge kan føre til dødsfall.

Informér legen din hvis du får noen av de følgende kliniske symptomene på leverskade:

- appetittløshet
- kvalme
- oppkast
- gulaktig hud (gulsott)
- magesmerter

Bivirkningene angitt nedenfor har vært rapportert hos pasienter som har fått Viramune:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hudutslett

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- redusert antall hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- hodepine
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- løs avføring (diaré)
- leverbetennelse (hepatitt)
- tretthet
- feber
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- allergisk reaksjon karakterisert ved utslett, opphovning av ansiktet, pusteproblemer (kramper i bronkiene) og anafylaktisk sjokk
- redusert antall rød blodlegemer (anemi)
- gulaktig hud (gulsott)
- alvorlig og livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- elveblest (urtikaria)
- hevelse under huden (angioødem)
- leddsmerter (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- redusert fosfor i blodet
- økt blodtrykk

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- plutselig og intens leverbetennelse (fulminant hepatitt)
- legemiddelutløst reaksjon med symptomer fra hele kroppen (legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer)

Følgende reaksjoner er rapportert når Viramune er brukt i kombinasjon med andre HIV-midler:

- redusert antall røde blodlegemer eller i blodplater
- betennelse i bukspyttkjertelen
- redusert eller unormal følelse i huden

Disse reaksjonene forekommer i forbindelse med andre HIV-midler og kan derfor også forekomme når Viramune brukes i kombinasjon med disse. Det er usannsynlig at disse bivirkningene skyldes behandling med Viramune.

### **Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

En reduksjon i hvite blodlegemer (granulocytopeni) kan forekomme, noe som er vanligere hos barn. En reduksjon i rød blodlegemer (anemi), som kan være forbundet med nevirapinbehandling, er også mer vanlig hos barn. Som ved hudutslett bør du informere legen om enhver bivirkning.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Viramune**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flasken etter EXP.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Viramune mikstur skal brukes innen 6 måneder etter at flasken er åpnet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Viramune**

- Virkestoffet er nevirapin. Hver 5 ml inneholder 50 mg nevirapin (som hemihydrat).
- Andre innholdsstoffer er:
  - karbomer,
  - metylparahydroksybenzoat,
  - propylparahydroksybenzoat,
  - sorbitol,
  - sukrose,
  - polysorbat 80,
  - natriumhydroksid og
  - vann

### **Hvordan Viramune ser ut og innholdet i pakningen**

Viramune mikstur er en hvit til nesten hvit homogen mikstur.

Viramune mikstur leveres i plastflasker. Hver flaske inneholder 240 ml mikstur.

Viramune finnes også som 200 mg tabletter til eldre barn og voksne.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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  
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Viramune 400 mg depottabletter** nevirapin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Viramune er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viramune
3. Hvordan du bruker Viramune
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viramune
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Viramune er og hva det brukes mot**

Viramune tilhører legemiddelgruppen antiretrovirale midler som brukes ved behandling av Humant Immunsivikt Virus (HIV-1) infeksjon.

Virkestoffet i medisinen din heter nevirapin. Nevirapin hører til en klasse medisiner mot HIV som kalles ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI). Revers transkriptase er et enzym som HIV trenger for å formere seg. Nevirapin stopper reverstranskriptase fra å virke. Ved å stoppe revers transkriptase fra å virke, hjelper Viramune til med å kontrollere HIV-infeksjonen.

Viramune er beregnet til behandling av HIV-1 infeksjon hos voksne, ungdom og barn fra tre år og eldre og som kan svelge tabletter. Du må ta Viramune sammen med andre antiretrovirale legemidler. Legen vil anbefale de beste legemidlene for deg.

Viramune depottabletter skal kun brukes etter en 2 ukers behandlingsperiode med en annen form av Viramune (tablett med umiddelbar frisetting eller suspensjon) med mindre du bruker Viramune i dag og skal bytte til depottabletter.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Viramune**

**Bruk ikke Viramune**

- dersom du er allergisk overfor nevirapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tatt Viramune tidligere og måtte stoppe behandlingen fordi du fikk:
  - alvorlig hudutslett
  - hudutslett med andre symptomer, for eksempel
    - feber
    - blemmer
    - munnsår
    - øyebetennelse
    - hevelse i ansiktet
    - generell hevelse



- kortpustethet
- muskel- eller leddsmerter
- generell sykdomsfølelse
- magesmerter
- overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner)
- leverbetennelse (hepatitt)
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du tidligere måtte avbryte behandling med Viramune på grunn av forandring i leverfunksjonen
- dersom du tar medisiner som inneholder urten johannesurt (*Hypericum perforatum*). Denne urten kan føre til at Viramune ikke virker som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege eller apotek før du bruker Viramune.**

**De første 18 ukene av behandlingen med Viramune er det veldig viktig at du og legen din er oppmerksom på tegn på lever- eller hudreaksjoner. Disse kan bli alvorlige og til og med livstruende. Du har størst risiko for å få en slik reaksjon i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.**

**Dersom du får alvorlige hud- eller overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner som kan vise seg som hudutslett) sammen med andre bivirkninger som**

- feber,
- blemmer,
- munnsår,
- øyebetennelse,
- hevelse i ansiktet,
- generell hevelse,
- kortpustethet,
- muskel- eller leddsmerter,
- generell sykdomsfølelse,
- eller magesmerter,

**SKAL DU SLUTTE Å TA VIRAMUNE OG UMIDDELBART KONTAKTE legen din da slike reaksjoner kan være livstruende eller medføre dødsfall. Selv hvis du bare får milde symptomer på hudutslett med eller uten andre reaksjoner, må du umiddelbart informere legen som kan gi råd om behandlingen med Viramune skal avbrytes.**

**Dersom du får symptomer som kan tyde på leverskade som**

- appetittløshet,
- kvalme,
- oppkast,
- gulaktig hud (gulsott),
- magesmerter,

**må du slutte å ta Viramune og umiddelbart kontakte legen din.**

**Dersom du utvikler alvorlige lever-, hud- eller overfølsomhetsreaksjoner under behandling med Viramune, SKAL DU IKKE TA VIRAMUNE igjen før du har rådført deg med lege.**

**Du må ta den dosen Viramune som legen har bestemt. Dette er særlig viktig de første 14 dagene av behandlingen (se mer informasjon under "Hvordan du bruker Viramune").**

Følgende pasienter har økt risiko for å utvikle leverproblemer:

- kvinner
- pasienter med hepatitt B- eller C-infeksjon
- pasienter med unormale leverfunksjonstester
- tidligere ubehandlede pasienter med høye CD4-tall ved starten av Viramune-behandling (mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup> hos kvinner, mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup> hos menn)
- forbehandlede pasienter med målbar HIV-1 virusmengde i plasma og høyere CD4-tall ved starten av Viramune-behandlingen (kvinner med mer enn 250 celler/mm<sup>3</sup>, menn med mer enn 400 celler/mm<sup>3</sup>)

Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (sykdom i forbindelse med AIDS), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din.

I tillegg til de opportunistiske infeksjonene kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du begynner å ta medisiner for behandling av HIV-infeksjonen din. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen har startet. Hvis du legger merke til noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hendene og føttene og som beveger seg oppover stammen av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, ta kontakt med legen din umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Forandringer i fordelingen av kroppsfett kan forekomme hos pasienter som behandles med kombinasjoner med forskjellige antiretrovirale legemidler. Kontakt legen hvis du merker endringer i fettfordelingen på kroppen din (se punkt 4 "*Mulige bivirkninger*").

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev på grunn av mangel på blodtilførsel til skjelettet). Varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Informert legen din dersom du tar nevirapin og zidovudin samtidig siden det kan være nødvendig å sjekke antall hvite blodceller hos deg.

Ta ikke Viramune etter at du har vært utsatt for HIV med mindre du er diagnostisert med HIV og legen din har foreskrevet det til deg.

Prednison bør ikke brukes til å behandle hudutslett forårsaket av Viramune.

Dersom du bruker orale prevensjonsmidler (p-piller) eller andre former for hormonell prevensjon, bør du bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom) i tillegg for å hindre graviditet og videre overføring av HIV.

Dersom du får hormonbehandling for overgangsalderen, bør du rådføre deg med lege før du tar dette legemidlet.

Dersom du tar eller får foreskrevet rifampicin til behandling av tuberkulose, bør du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

Viramune depottabletter eller deler av tablettene kan av og til ses i avføringen. Disse kan se ut som hele tabletter, men det er ikke funnet at det påvirker effekten av nevirapin.

## Barn og ungdom

Viramune 400 mg depottabletter kan brukes hos barn dersom de:

- er 8 år eller eldre og veier 43,8 kg eller mer
- er eldre enn 3 år eller under 8 år og veier 25 kg eller mer
- har en kroppsoverflate på 1,17 m<sup>2</sup> eller mer

For mindre barn er en mikstur tilgjengelig.

## Andre legemidler og Viramune

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Informer legen om alle andre medisiner du bruker før behandling med Viramune startes. Det kan være nødvendig for legen din å undersøke om de andre legemidlene fortsatt virker, og endre dosene. Les nøye pakningsvedleggene for alle HIV-legemidlene du bruker sammen med Viramune.

Det er særlig viktig at du informerer legen dersom du tar eller nylig har tatt:

- johannesurt (*Hypericum perforatum*, legemiddel til behandling av depresjon)
- rifampicin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- rifabutin (legemiddel til behandling av tuberkulose)
- makrolider, f.eks. klaritromycin (legemiddel til behandling av bakterielle infeksjoner)
- flukonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- ketokonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- itrakonazol (legemiddel til behandling av soppinfeksjoner)
- metadon (legemiddel til behandling av opiat-avhengighet)
- warfarin (legemiddel som nedsetter blodleivringen)
- hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. P-piller)
- atazanavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- lopinavir/ritonavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- fosamprenavir (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- efavirenz (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- etravirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- rilpivirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- zidovudin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- elvitegravir/cobicistat (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)

Legen din vil følge effekten av Viramune og disse legemidlene dersom du bruker dem sammen.

## Inntak av Viramune sammen med mat og drikke

Viramune kan tas sammen med mat og drikke.

## Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

## Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve tretthet når du bruker Viramune. Forsiktighet bør utvises når du deltar i aktiviteter som kjøring, håndtering av verktøy eller maskiner. Dersom du opplever tretthet skal du unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring og bruk av verktøy eller maskiner.

## Viramune inneholder laktose

Viramune depottabletter inneholder laktose (melkesukker).

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Viramune

Du skal ikke bruke Viramune alene. Du må ta det sammen med minst to andre antiretrovirale legemidler. Legen din vil anbefale den beste medisinen for deg.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Voksne:

Dosen er én 200 mg Viramune tablett én gang daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). En separat startpakning med 200 mg Viramune tabletter er tilgjengelig for denne innledningsperioden. Etter 14 dager er vanlig dose én 400 mg depottablett en gang daglig.

Det er svært viktig at du bare tar én Viramune tablett daglig de første 14 dagene (innledningsperioden). Dersom du får utslett i løpet av denne perioden, skal du ikke begynne å bruke Viramune depottabletter, men ta kontakt med legen din.

Den 14 dager lange innledningsperioden har vist seg å redusere risikoen for å få hudutslett.

Pasienter som allerede bruker tabletter med umiddelbar frisetting eller mikstur kan bytte rett over til depottabletter uten innledningsperiode.

Siden Viramune alltid må tas sammen med andre HIV antiretrovirale legemidler, må du følge bruksanvisningene for de andre legemidlene dine nøye. Disse finner du i pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Viramune er også tilgjengelig som mikstur (for alle alders- vekt- og BSA-grupper).

Du må fortsette å ta Viramune så lenge legen din har bestemt.

I avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler” står det at legen kommer til å følge leverprøver og være oppmerksom på uønskede effekter som for eksempel hudutslett. Avhengig av utviklingen kan legen din komme til å avbryte eller avslutte behandlingen med Viramune. Senere kan behandlingen gjenopptas med en lavere dosering.

Dersom du har nedsatt nyre- eller leverfunksjon av noen grad bør du kun bruke Viramune 200 mg tabletter eller Viramune 50 mg/5 ml mikstur.

Du skal bare ta Viramune depottabletter gjennom munnen. Du må ikke tygge depottablettene. Du kan ta Viramune både med og uten mat.

#### **Dersom du tar for mye av Viramune**

Ta ikke mer Viramune enn det som er anbefalt av legen eller som beskrives i dette pakningsvedlegget. Det finnes lite informasjon om effekten av Viramune ved overdosering. Kontakt lege hvis du har tatt mer Viramune enn du skulle.

#### **Dersom du har glemt å ta Viramune**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du oppdager at du har glemt en dose innen 12 timer, ta den glemte dosen så snart som mulig. Hvis du oppdager det mer enn 12 timer etter at dosen skulle vært tatt, ta kun neste dose til vanlig tidspunkt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Viramune**

At du tar alle dosene på riktig tidspunkt:

- øker effekten av de samlede antiretrovirale legemidlene dine vesentlig
- minsker sjansene for at HIV-infeksjonen blir resistent mot de antiretrovirale legemidlene dine.

Det er derfor viktig at du fortsetter å ta Viramune riktig, som angitt ovenfor, bortsett fra når legen sier at du skal avslutte behandlingen.

Dersom du har vært uten Viramune i mer enn 7 dager, vil legen anbefale at du starter med innledningsperioden med Viramune tabletter (se ovenfor) igjen, før du går tilbake til behandling én gang daglig med Viramune depottabletter.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Som nevnt under ”Advarsler og forsiktighetsregler” er de viktigste bivirkningene av Viramune alvorlige og livstruende hudreaksjoner og alvorlig leverskade. Disse bivirkningene forekommer vanligvis i løpet av de første 18 ukene av behandlingen med Viramune. Dette er derfor en viktig periode som krever nøye legeoppfølging.**

Kontakt lege umiddelbart dersom du oppdager symptomer på hudutslett.

Når hudutslett forekommer er de vanligvis milde eller middels alvorlige. Hos noen av pasientene kan imidlertid hudutslettet, som viser seg som blemmer, være svært alvorlig og livstruende (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), og dødsfall har blitt rapportert. De fleste tilfeller av både alvorlige og milde til middels alvorlige hudutslett forekommer i løpet av de første 6 behandlingssukene.

Hvis hudutslett oppstår samtidig som du føler deg syk, må du avbryte behandlingen og oppsøke lege umiddelbart.

Overfølsomhetsreaksjoner (allergi) kan forekomme. Slike reaksjoner kan vise seg som anafylaksi (alvorlig form for allergisk reaksjon) med symptomer som:

- hudutslett
- hevelse i ansiktet
- pusteproblemer (kramper i bronkiene)
- anafylaktisk sjokk

Overfølsomhetsreaksjoner kan også vise seg som hudutslett med andre bivirkninger som:

- feber
- blemmer i huden
- munnsår
- øyebetennelse
- hevelse i ansiktet
- hevelse ellers på kroppen
- kortpustethet
- muskel- eller leddsmerter
- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- generell sykdomsfølelse
- alvorlige lever- eller nyreproblemer (lever- eller nyresvikt).

Informer legen din umiddelbart hvis du får hudutslett eller noen av de andre overfølsomhetsreaksjonene (allergiske reaksjonene). Slike reaksjoner kan være livstruende.

Unormal leverfunksjon er rapportert ved behandling med Viramune. Dette inkluderer noen tilfeller av leverbetennelse (hepatitt), som kan oppstå plutselig og utvikle seg raskt (fulminant hepatitt), og leversvikt, som begge kan føre til dødsfall.

Informer legen din hvis du får noen av de følgende kliniske symptomene på leverskade:

- appetittløshet
- kvalme
- oppkast
- gulaktig hud (gulsott)
- magesmerter

Bivirkningene angitt nedenfor har vært rapportert hos pasienter som har fått Viramune 200 mg tabletter under den 14 dager lange innledningsperioden:

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- utslett
- feber
- hodepine
- magesmerter
- sykdomsfølelse (kvalme)
- løs avføring (diaré)
- tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- allergisk reaksjon karakterisert ved utslett, opphovning av ansiktet, pusteproblemer (kramper i bronkiene) eller anafylaktisk sjokk
- legemiddelutløst reaksjon med symptomer fra hele kroppen (legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer)
- plutselig og intens leverbetennelse (fulminant hepatitt)
- alvorlig og livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- gulaktig hud (gulsott)
- elveblest (urtikaria)
- hevelse under huden (angionevrotisk ødem)
- oppkast
- muskelsmerter (myalgi)
- leddsmerter (artralgi)
- redusert antall hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- unormale leverfunksjonstester
- redusert nivå av fosfor i blodet
- økt blodtrykk

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- leverbetennelse (hepatitt)
- redusert antall røde blodlegemer (anemi)

Bivirkningene som er beskrevet under er sett hos pasienter som har fått Viramune depottabletter én gang daglig som vedlikeholdsdose.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- utslett
- hodepine
- magesmerter
- sykdomsfølelse (kvalme)

- leverbetennelse (hepatitt)
- tretthet (fatigue)
- unormale leverfunksjonstester
- feber
- oppkast
- løs avføring (diaré)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- allergisk reaksjon karakterisert ved utslett, opphovning av ansiktet, pusteproblemer (kramper i bronkiene) eller anafylaktisk sjokk
- legemiddelutløst reaksjon med symptomer fra hele kroppen (legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer)
- plutselig og intens leverbetennelse (fulminant hepatitt)
- alvorlig og livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- redusert antall hvite blodlegemer (granulocytopeni)
- gulaktig hud (gulsott)
- elveblest (urtikaria)
- hevelse under huden (angionevrotisk ødem)
- muskelsmerter (myalgi)
- leddsmerter (artralgi)
- redusert nivå av fosfor i blodet
- økt blodtrykk

Følgende reaksjoner er rapportert når Viramune er brukt i kombinasjon med andre HIV-midler:

- redusert antall røde blodlegemer eller blodplater
- betennelse i bukspyttkjertelen
- redusert eller unormal følelse i huden

Disse reaksjonene forekommer i forbindelse med andre HIV-midler og kan derfor også forekomme når Viramune brukes i kombinasjon med disse. Det er usannsynlig at disse bivirkningene skyldes behandling med Viramune.

### **Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

En reduksjon i hvite blodlegemer (granulocytopeni) kan forekomme, noe som er vanligere hos barn. En reduksjon i røde blodlegemer (anemi), som kan være forbundet med nevirapinbehandling, er også mer vanlig hos barn. Som ved hudutslett bør du informere legen om enhver bivirkning.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Viramune**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisterpakningen eller boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Viramune skal anvendes innen 2 måneder etter at boksen er åpnet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Viramune**

- Virkestoffet er nevirapin. Hver depottablett inneholder 400 mg nevirapin.
- Andre innholdsstoffer er laktose (som monohydrat), hypromellose, gult jernoksid og magnesiumstearat

### **Hvordan Viramune ser ut og innholdet i pakningen**

Gule, ovale, bikonvekse depottabletter. Depottablettene er ca. 9,3 x 19,1 mm med V04 på den ene siden og firmalogo på den andre siden. Viramune 400 mg depottabletter leveres i gjennomtrykksbrett, med 30 eller 90 depottabletter i hver pakning. Alternativt, leveres 30 Viramune 400 mg depottabletter i bokser. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Viramune finnes også som mikstur eller som tablett..

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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  
Frankrike



Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.