

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (som anhydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 168 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, ovale, bikonvekse tabletter. En side er preget med "N", delestrek og "200". Den andre siden er preget med en delestrek. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nevirapine Teva skal administreres av leger med erfaring innen behandling av HIV infeksjon.

Dosering

Pasienter 16 år og eldre

Anbefalt dosering av Nevirapine Teva 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.

For pasienter som ikke kan svelge tabletter, som veier mindre enn 50 kg eller som har kroppsoverflate under 1,25 m² beregnet etter Mostellers formel, finnes det andre orale nevirapin-formuleringer som bør brukes dersom det er relevant.

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 dosen ikke økes før utslettet har forsvunnet. Utslett skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Doseringsregimet med 200 mg en gang daglig skal ikke fortsette ut over 28 dager da det på dette

tidspunktet bør erstattes med andre behandlingsalternativer på grunn av den potensielle risikoen for undereksponering og resistens.

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

Det kan forekomme toksiske reaksjoner som krever avbrudd av behandling med Nevirapine Teva (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

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).

Pediatrisk populasjon

Nevirapine Teva 200 mg tabletter i ovennevnte dosering kan brukes av større barn, særlig ungdom under 16 år som veier mer enn 50 kg eller har kroppsoverflate over $1,25 \text{ m}^2$ beregnet etter Mostellers formel.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas sammen med væske og skal ikke knuses eller tygges. Nevirapine Teva kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere 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

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

Nevirapine Teva 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 ($>250/\text{mm}^3$ hos voksne kvinner og $>400/\text{mm}^3$ hos voksne menn) ved start av nevirapin-behandling, er assosiert med høyere risiko for leverbivirkninger hvis pasienten har detekterbar plasma HIV-1 RNA (dvs. konsentrasjon på ≥ 50 kopier/ml) ved initiering. Da det har blitt observert livstruende levertoksisitet i kontrollerte og ukontrollerte studier, hovedsakelig hos pasienter med plasma HIV-1 viruskonsentrasjon på 50 kopier/ml eller høyere, skal nevirapin ikke initieres hos voksne kvinner med CD4-tall større enn 250 celler/ mm^3 eller hos voksne menn med CD4-tall større enn 400 celler/ mm^3 med detekterbar plasma HIV-1 RNA, hvis 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 doseanbefalingene 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 (f.eks. feber, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, muskel- og fedsmerter 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 Nevirapine Teva enn anbefalt kan øke frekvensen og alvorlighetsgraden av hudreaksjoner som 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 nevirapin-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.

Pasientene bør informeres om at en vanlig bivirkning er hudutslett. Pasientene bør 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. Pasientene skal derfor følges nøye i denne perioden. Pasientene bør informeres om at dersom hudutslett forekommer under innledningsperioden over 2 uker så vil ikke døgndosen bli øket før hudutslettet har forsvunnet. Doseringsregimet med 200 mg en gang daglig skal ikke fortsette ut over 28 dager da det på dette tidspunktet bør erstattes med andre behandlingsalternativer på grunn av den potensielle risikoen 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.

Hvis man mistenker at pasienten har et nevirapin-assosiert hudutslett, 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 må 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 høye CD4-tall ved start av nevirapin-behandling hos behandlingsnaive pasienter er assosiert 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 detekterbar 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 av hovedsakelig pasienter med plasma HIV-1 viruskonsentrasjon på 50 kopier/ml eller høyere, hadde kvinner med CD4-tall > 250 celler/mm³ 12 ganger høyere risiko for symptomatiske leverbivirkninger enn kvinner med CD4-tall <250 celler/mm³ (11,0 % vs. 0,9 %). Det ble observert økt risiko hos menn med detekterbar HIV-1 RNA i plasma og CD4-tall > 400 celler/mm³ (6,3 % vs. 1,2 % for menn med CD4-tall < 400 celler/mm³). Denne økte risikoen for toksisitet basert på CD4-tall har ikke blitt observert hos pasienter med udetekterbar (dvs. <50 kopier/ml) plasmaviruskonsentrasjon.

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 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).

Lege og pasient 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 dose 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 Nevirapine Teva seponeres permanent. Behandling med nevirapin skal ikke påbegynnes igjen hos pasienter som har seponert behandlingen permanent pga klinisk hepatitt forårsaket av nevirapin.

Leversykdom

Sikkerhet og effekt av nevirapin er ikke klarlagt hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Nevirapin 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 fatale 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

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

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

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 Nevirapine Teva. 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 nevirapin blitt assosiert med en økning i HDL-kolesterol og en samlet forbedring i den totale kolesterol vs. HDL-kolesterol ratioen. I fraværet av spesifikke studier er imidlertid den kliniske betydningen av disse funnene ikke kjent. I tillegg har nevirapin 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.

Immun reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), 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 (CART). 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. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmune hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

På bakgrunn av tilgjengelige farmakokinetiske data kan samtidig bruk av rifampicin og nevirapin ikke anbefales. Videre er følgende preparater ikke anbefalt i kombinasjon med Nevirapine Teva: efavirenz, ketokonazol, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (i kombinasjon med cobicistat), atazanavir (i kombinasjon med ritonavir), boceprevir, 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 pediatriske pasienter og pasienter som får høyere doser zidovudin eller med en lav benmargsreserve, spesielt de med langt kommet HIV-sykdom, en økt risiko for granulocytopeni. Hos slike pasienter skal hematologiske parametre monitoreres nøye.

Hjelpestoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder 336 mg laktose pr. høyeste anbefalte døgndose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

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
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>Nukleoside revers transkriptasehemmere (NRTIs)</i>		
Didanosin 100-150 mg x 2	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin og Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Emtricitabin	Emtricitabin hemmer ikke humane CYP 450 enzymer.	Nevirapine Teva og emtricitabin kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Abakavir	Abakavir hemmet ikke cytokrom P450 isoformer i humane levermikrosomer.	Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Stavudin 30/40 mg x 2	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03)	Stavudin og Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Zidovudin 100-200 mg x 3	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken av nevirapin.	Zidovudin og Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer. 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.
<i>Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg x 1	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66–0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Samtidig bruk av efavirenz og Nevirapine Teva 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).
Delavirdin	Interaksjon har ikke vært undersøkt.	Samtidig administrering av Nevirapine Teva med NNRTIs anbefales ikke (se pkt 4.4).
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 Nevirapine Teva med NNRTIs anbefales ikke (se pkt 4.4).
Rilpivirin	Interaksjon har ikke vært undersøkt.	Samtidig administrering av Nevirapine Teva med NNRTIs anbefales ikke (se pkt 4.4).
<i>Proteasehemmere</i>		
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)	Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir og Nevirapine Teva anbefales ikke (se pkt 4.4).

	Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (sammenlignet med 300/100 mg uten nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
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 Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva. Det kreves ingen dosejustering av Nevirapine Teva ved samtidig administrering med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (mikstur, oppløsning) 300/75 mg/m ² 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 ² to ganger daglig sammen med mat ved

		kombinasjon med Nevirapine Teva, særlig hos pasienter hvor det mistenkes redusert følsomhet for lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg x 2	Ritonavir AUC $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Samtidig administrering med ritonavir medfører ingen klinisk relevante endringer i plasmanivåene for nevirapin.	Ritonavir og Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg x 2	Ingen spesifikk interaksjonsstudie er 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
FUSJONSCHEMMERE		
Enfuvirtid	På bakgrunn av substansenes metabolisme, forventes ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom enfuvirtid og nevirapin.	Enfuvirtid og Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
INTEGRASEHEMMERE		
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 Nevirapine Teva.	Samtidig administrering av Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg x 2	Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolitt 14-OH klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolitt 14-OH klaritromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolitt 14-OH klaritromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 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	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolitt 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolitt 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolitt 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 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 nevirapin er sett. Rifabutin og Nevirapine Teva 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	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 sammenlignet med historiske kontroller.	Samtidig administrering av rifampicin og Nevirapine Teva anbefales ikke (se pkt. 4.4). Leger som har behov for å behandle pasienter som også har tuberkulose og som bruker regimer som innbefatter Nevirapine Teva, bør vurdere å bruke rifabutin i stedet.
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg x 1	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01)	På grunn av risiko for økt eksponering for Nevirapine Teva, bør forsiktighet utvises hvis

	Flukonazol $C_{max} \leftrightarrow 0,92$ (0,85-0,99) Nevirapin: Eksponering: $\uparrow 100\%$ sammenlignet med historiske data hvor nevirapin var administrert alene.	legemidlene gis samtidig, og pasientene må følges nøye.
Itrakonazol 200 mg x 1	Itrakonazol AUC $\downarrow 0,39$ Itrakonazol $C_{min} \downarrow 0,13$ Itrakonazol $C_{max} \downarrow 0,62$ Nevirapin: Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre for nevirapin.	Doseøkning bør vurderes for itraconazol når disse to legemidlene administreres samtidig.
Ketokonazol 400 mg x 1	Ketokonazol AUC $\downarrow 0,28$ (0,20-0,40) Ketokonazol C_{min} ND Ketokonazol $C_{max} \downarrow 0,56$ (0,42-0,73) Nevirapin: Plasmanivåer: $\uparrow 1,15$-$1,28$ sammenlignet med historiske kontroller.	Samtidig administrering av ketokonazol og Nevirapine Teva anbefales ikke (se pkt 4.4).
ANTIVIRALE MIDLER FOR KRONISK HEPATITT B OG C		
Adefovir	Resultater fra <i>in vitro</i> studier viste en svak antagonisme for nevirapin av adefovir (se pkt. 5.4), dette har ikke blitt bekreftet i kliniske studier og redusert effekt er ikke forventet. Adefovir påvirker 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Boceprevir	Boceprevir metaboliseres delvis av CYP3A4/5. Samtidig administrering av boceprevir med legemidler som inducerer eller inhiberer CYP3A4/5 kan øke eller redusere eksponering. Bunnkonsentrasjoner av boceprevir i plasma ble redusert når det ble administrert med en NNRTI med en tilsvarende metabolismevei som nevirapin. Det kliniske utfallet av denne observerte reduksjonen i bunnkonsentrasjon for boceprevir har ikke blitt direkte vurdert.	Samtidig administrering av boceprevir og Nevirapine Teva anbefales ikke (se pkt 4.4).
Entecavir	Entecavir er ikke et substrat, en inducer eller en inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymer. På grunn av metabolismeveien for entecavir forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon.	Entecavir og Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Telaprevir	Telaprevir metaboliseres i leveren av CYP3A og er et P-glykoproteinsubstrat. Andre enzymer kan være involvert i metabolismen. Samtidig administrering av telaprevir og legemidler som inducerer CYP3A og/eller P-gp kan redusere plasmakonsentrasjonen av telaprevir. Ingen legemiddelinteraksjonsstudie for telaprevir med nevirapin har vært gjennomført. Interaksjonsstudier for telaprevir med en NNRTI med tilsvarende metabolismevei som nevirapin viste imidlertid reduserte nivåer for begge. Resultater fra legemiddelinteraksjonsstudier for telaprevir med efavirenz antyder at forsiktighet bør utvises når telaprevir administreres samtidig med P450-indusere.	Forsiktighet bør utvises når telaprevir administreres samtidig med nevirapin. Justering av telaprevirdosen bør vurderes ved samtidig administrering med Nevirapine Teva.
Telbivudin	Telbivudin er ikke et substrat, inducerer eller inhibitor av cytokrom P450 (CYP450) enzymsystemet. På grunn av metabolismeveien for telbivudin forventes ingen relevante legemiddelinteraksjoner.	Telbivudin og Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiske parametre for cimetidin er sett. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin og Nevirapine Teva kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
ANTIKOAGULANTIA		
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.

ANTIKONSEPSJONSMIDLER		
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 nevirapin endret ikke den ovulasjonshemmende effekten av DMPA. DMPA og Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva (se pkt. 4.4). Passende doser av andre hormonelle antikonsepsjonsmidler (orale eller andre administrasjonsformer) enn DMPA i kombinasjon med nevirapin, 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 _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Metadon individuell dosering	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} ND Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadon-pasienter som starter Nevirapine Teva-behandling bør følges med tanke på seponeringssymptomer og metadondosen justeres etter behov.
PLANTELEGEMIDLER		
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 Nevirapine Teva (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 Nevirapine Teva-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 siden nevirapin kan senke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene (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/mm³ med detekterbar HIV-1 RNA i plasma (50 kopier/ml eller høyere), bør disse forholdene tas i betraktning ved vurdering av terapien (se pkt. 4.4). Det er ikke tilstrekkelig bevis for å slå fast at fraværet av økt risiko for toksisitet sett hos pre-behandlede kvinner som initierer nevirapin-behandling med udetekterbar viruskonsentrasjon (færre enn 50 kopier/ml av HIV-1 i plasma) og CD4-tall verdier over 250 celler/mm³ også gjelder for gravide kvinner. Alle randomiserte studier som spesifikt har undersøkt denne problemstillingen ekskluderte gravide kvinner og gravide kvinner var underrepresentert i kohort studier samt i meta-analyser.

Amming

Nevirapin passerer lett placenta og gjenfinnes i brystmelk.

Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke ammer sine barn for å unngå postnatal overføring av HIV og at ammende kvinner avslutter amming hvis behandling med nevirapin påbegynnes.

Fertilitet

I reproduksjonstoksikologistudier har tegn på redusert fertilitet blitt observert hos rotter.

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 Nevirapine Teva. 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 sikkerhetsprofilen

De bivirkninger som har vært hyppigst rapportert med nevirapin, 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).

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

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

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	overfølsomhet (inkl. anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria)
Mindre vanlige	anafylaktiske reaksjoner
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	utslett (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 leverfunksjonsverdier (økt alanin aminotransferase, økte transaminaser, økt aspartat aminotransferase, 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 (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (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 nevirapin 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. Overfølsomhet (anafylaktiske 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).

Pediatrisk 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 ingen kjent antidot som kan anvendes ved overdosering med nevirapin. Tilfeller av overdosering med nevirapin 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

Et tilfelle av massiv, utilsiktet overdosering hos en nyfødt har blitt rapportert. Den inntatte dosen var 40-ganger så stor som den anbefalte dosen på 2 mg/kg/dag. Det ble observert mild isolert nøytropeni og hyperlaktatemi som forsvant spontant i løpet av én uke uten noen kliniske komplikasjoner. Ett år senere var barnets utvikling fremdeles normalt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Nevirapin er en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) av HIV-1. Nevirapin er en ikke-konkurrerende hemmer av HIV-1 reverstranskriptase, men har ikke signifikant biologisk hemmende effekt på HIV-2 reverstranskriptase eller eukaryot DNA polymeraser α , β , γ eller δ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin hadde en median EC₅₀ verdi (konsentrasjon som fører til 50 % inhibisjon) på 63 nM mot gruppe M HIV-1 isolater fra clade A, B, C, D, F, G og H, og sirkulerende rekombinante former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG og CRF12_BF fra humane embryonale nyre 293 celler. Blant 2.923 hovedsakelig subtype B HIV-1 kliniske isolater, var gjennomsnittlig EC₅₀ på 90 nM. Tilsvarende EC₅₀ verdier oppnåes når den antivirale aktiviteten av nevirapin måles i mononukleære celler i perifert blod, makrofager som stammer fra monocytter og lymfoblastoide cellelinjer. Nevirapin hadde ingen antiviral aktivitet *in vitro* mot isolater fra gruppe O HIV-1 og HIV-2.

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 isolater med nedsatt følsomhet (100–250 ganger) er påvist *in vitro*. Genotypiske analyser har vist mutasjoner på HIV-1 RT genet Y181C og/eller V106A avhengig av virusstammen og cellelinjen studert. Tiden frem til det ble utviklet resistens mot nevirapin i cellekulturen ble ikke endret når nevirapin ble gitt i kombinasjon med andre NNRTIs.

Genotypiske analyser av isolater fra antiretrovirale naive pasienter som hadde virologisk svikt (n=71) og som enten fikk nevirapin en gang daglig (n=25) eller to ganger daglig (n=46) i kombinasjon med lamivudin og stavudin i 48 uker, viste at isolatene fra henholdsvis 8/25 pasienter og 23/46 pasienter inneholdt en eller flere av følgende NNRTI-assosierte resistensutviklede substitusjoner:

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

Kryss-resistens

En rask fremvekst av HIV-stammer som er kryssresistente mot NNRTI-preparater er observert *in vitro*. Kryssresistens mot delavirdin og efavirenz er forventet etter virologisk svikt med nevirapin. Avhengig av resultatene fra resistensutviklingstestene, kan et etravirin-inneholdende regime brukes etterpå. Kryssresistens mellom nevirapin og enten HIV proteasehemmere, HIV integrasehemmere eller HIV fusjonshemmere er ikke sannsynlig ettersom de utøver sine effekter via forskjellige enzymsystemer. På samme måte er potensialet for kryssresistens mellom nevirapin og NNRTI-preparater lavt, fordi molekylene har forskjellige bindingssteder på reverstranskriptasen.

Kliniske resultater

Nevirapin er blitt evaluert hos både behandlingsnaive pasienter og hos pasienter som har fått tidligere behandling.

Studier hos behandlingsnaive pasienter

2NN- studien

Den dobbeltblinde ikke-nukleosid studien 2NN er en randomisert, åpen, multisenter prospektiv studie hvor NNRTI-preparatene nevirapin, efavirenz og en kombinasjon av begge legemidler ble sammenlignet.

1216 antiretrovirale behandlingsnaive pasienter med plasma HIV-1 RNA > 5000 kopier/ml ved baseline ble tildelt nevirapin 400 mg en gang daglig, nevirapin 200 mg to ganger daglig, efavirenz 600 mg en gang daglig, eller nevirapin (400 mg) pluss efavirenz (800 mg) en gang daglig samt stavudin og lamivudin i 48 uker.

Det primære endepunktet (behandlingssvikt) ble definert som mindre enn 1 log₁₀ reduksjon i plasma HIV-1 RNA de første 12 ukene, eller to etterfølgende målinger på mer enn 50 kopier/ml fra uke 24 og fremover, eller sykdomsprogresjon.

Median alder var 34 år og omtrent 64 % var mannlige pasienter, median CD4 tall var henholdsvis 170 og 190 celler/mm³ i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og efavirenz-gruppen. Det var ingen signifikante forskjeller i demografiske og baseline karakteristika hos de to behandlingsgruppene.

Den forutbestemte, primære effektsammenligning var mellom gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig og efavirenz-gruppen.

Regimet med nevirapin to ganger daglig og efavirenz-regimet 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) og efavirenz (800 mg) ble assosiert med den høyeste forekomsten kliniske bivirkninger og med den høyeste forekomsten av behandlingssvikt (53,1 %). Regimet med nevirapin pluss efavirenz anbefales derfor ikke siden det ikke hadde noen tilleggseffekt samt at det forårsaket flere bivirkninger enn hvert enkelt legemiddel.

Tjue prosent av pasientene som ble tildelt nevirapin to ganger daglig og 18 % av pasientene som ble tildelt efavirenz, hadde minst én grad 3 eller 4 klinisk bivirkning. Klinisk hepatitt rapportert som klinisk bivirkning forekom hos henholdsvis 10 (2,6 %) og 2 (0,5 %) av pasientene i gruppen som nevirapin to ganger daglig og i efavirenz-gruppen. Andelen av pasientene med minst én grad 3 eller 4 lever-assosiert laboratorietoksisitet var 8,3 % ved nevirapin to ganger daglig og 4,5 % ved efavirenz. Blant pasientene med grad 3 eller 4 lever-assosiert laboratorietoksisitet var andelen som var koinfisert

med hepatitt B eller hepatitt C viruset 6,7 % og 20,0 % i gruppen som fikk nevirapin to ganger daglig, mens den var 5,6 % og 11,1 % i efavirenz-gruppen.

2NN treårig oppfølgingsstudie

Dette er en retrospektiv multisenter studie hvor den treårige antivirale effekten til nevirapin og efavirenz i kombinasjon med stavudin og lamivudin sammenlignes hos 2NN pasienter fra uke 49 til uke 144. Pasientene som deltok i 2NN studien og som fremdeles fikk aktiv oppfølging ved uke 48 når studien ble avsluttet og som fremdeles fikk behandling på studieklubben, ble forespurt om å delta i denne studien. Primære studieendepunkt (prosentandel av pasienter med behandlingssvikt) og sekundære studieendepunkt samt standardbehandling var lik den opprinnelige 2 NN studien.

En varig respons overfor nevirapin i minst tre år er blitt dokumentert i denne studien, og ekvivalens innen et 10 % område er blitt demonstrert mellom nevirapin 200 mg to ganger daglig og efavirenz med hensyn til behandlingssvikt. Hverken de primære ($p=0,92$) eller sekundære endepunkter viste statistisk, signifikante forskjeller mellom efavirenz og nevirapin 200 mg to ganger daglig.

Studier hos pasienter som har fått tidligere behandling

NEFA studien

NEFA-studien er en kontrollert, prospektiv, randomisert studie som evaluerte behandlingstilvalgene for pasienter som byttet fra et proteasehemmer (PI) basert regime med ikke-påviselige mengder til enten nevirapin, efavirenz eller abacavir. I studien ble 460 voksne, som fikk to nukleosid reverskriptasehemmere og minst en PI og der plasma HIV-1 RNA-nivåene hadde vært mindre enn 200 kopier/ml i minst de 6 foregående måneder, tilfeldig tildelt nevirapin (155 pasienter), efavirenz (156 pasienter) eller abacavir (149 pasienter) som erstatning for PI.

De primære studieendepunktene var død, forverring til AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), eller en økning i HIV-1 RNA nivåene til ≥ 200 kopier/ml.

Ved 12 måneder var Kaplan-Meier estimatene for sannsynligheten for å nå endepunktet 10 % i nevirapin-gruppen, 6 % i efavirenz-gruppen og 13 % i abacavir-gruppen ($p=0,10$ i følge en intention-to-treat (ITT) analyse).

Den totale forekomsten av bivirkninger var signifikant lavere (61 pasienter, eller 41 %) i abacavir-gruppen enn i nevirapin-gruppen (83 pasienter, eller 54 %) eller efavirenz-gruppen (89 pasienter, eller 57 %). Det var signifikant færre pasienter i abacavir-gruppen (9 pasienter, eller 6 %) som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger enn i nevirapin-gruppen (26 pasienter, eller 17 %) eller i efavirenz-gruppen (27 pasienter, eller 17 %).

Perinatal transmisjon

En rekke studier som har undersøkt bruken av nevirapin 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 nevirapin-gruppen versus 25,1 % ($n=308$) i den ultrakorte zidovudingruppen ($p=0,00063$). Monoterapi med nevirapin 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 nevirapin kombineres med tillegg av andre effektive antiretrovirale legemidler (som anbefalt i internasjonalt anerkjente retningslinjer).

Den kliniske relevansen av disse dataene i en europeisk populasjon er ikke kjent. Dessuten kan risikoen for hepatotoksisitet i mor og barn ikke utelukkes dersom nevirapin brukes som enkeltdose for å forebygge vertikal overføring av HIV-1 infeksjon.

Pediatrisk populasjon

Resultatene fra 48 ukers analysen av den sørafrikanske studien BI 1100.1368 bekreftet at dosegruppene 4/7 mg/kg og 150 mg/m² nevirapin var godt tolerert og effektive i behandlingen av antiretroviral-naive barn. En tydelig bedring i CD4+ celle-prosent ble observert etter 48 uker for begge dosegrupper. Begge doseringsregimene reduserte dessuten virusmengden effektivt. Ingen uventede sikkerhetsfunn ble observert i noen av dosegruppene i denne 48 ukers studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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 $2 \pm 0,4$ mikrogram/ml (7,5 mikromM) 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_{max} på 5,74 mikrogram/ml (5,00 - 7,44) og C_{min} på 3,73 mikrogram/ml (3,20 - 5,08) med AUC på 109,0 h*mikrogram/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 mikrogram/ml.

Distribusjon: Nevirapin er lipofilt og foreligger hovedsakelig uionisert ved fysiologisk pH. Etter intravenøs administrasjon til voksne friske frivillige var distribusjonsvolumet (V_{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 mikrogram/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 feces ($10,1 \pm 1,5 \%$). 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.

Spesielle populasjoner:

Nyredysfunksjon: Farmakokinetikken av en enkeltdose nevirapin er sammenlignet hos 23 pasienter med mild ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min), moderat ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) eller alvorlig nyredysfunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), nyresvikt eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse, samt hos 8 pasienter med normal nyrefunksjon ($CL_{Cr} > 80$ 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 nevirapin etter hver dialysebehandling kan være nyttig for å motvirke effekten av dialysen på nevirapin clearance. For pasienter med CL_{cr} ≥ 20 ml/min kreves ingen justering av nevirapin-dosen.

Leverdysfunksjon: 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 nevirapin 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 pasienter

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.

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/m² to ganger daglig (etter en to-ukers innledningsperiode med 150 mg/m² en gang daglig) ga geometrisk gjennomsnitt eller gjennomsnittlig nevirapin bunnkonsentrasjoner mellom 4-6 mikrogram/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, toksisitetstester 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Startpakning

Hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVdC - Aluminium blisterpakninger eller
OPA/Alu/PVC - Aluminium blisterpakninger. Kartonger inneholdende 14 tabletter (kalenderpakning).

Vedlikeholdspakning

Hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVdC - Aluminium blisterpakninger eller
OPA/Alu/PVC - Aluminium blisterpakninger. Kartonger inneholdende 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/598/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30 November 2009

Dato for siste fornyelse: 26 August 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (som anhydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose: Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
60 tabletter
120 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/598/001
EU/1/09/598/002
EU/1/09/598/003
EU/1/09/598/004
EU/1/09/598/005
EU/1/09/598/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nevirapine Teva 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
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapine

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

mandag, tirsdag, onsdag, torsdag, fredag, lørdag, søndag

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nevirapine Teva 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 Nevirapine Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nevirapine Teva
3. Hvordan du bruker Nevirapine Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nevirapine Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nevirapine Teva er og hva det brukes mot

Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva til med å kontrollere HIV-1 infeksjonen.

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

Dersom Nevirapine Teva er forskrevet 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 Nevirapine Teva

Bruk ikke Nevirapine Teva

- dersom du er allergisk overfor nevirapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har tatt Nevirapine Teva 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)
- hvis du har alvorlig leversykdom
- hvis du tidligere måtte avbryte behandling med Nevirapine Teva på grunn av forandring i leverfunksjonen.
- hvis du tar medisiner som inneholder urten johannesurt (*Hypericum perforatum*). Denne urten kan føre til at Nevirapine Teva ikke virker som det skal.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Nevirapine Teva.

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 opplever alvorlig utslett eller overfølsomhet (allergiske reaksjoner) som kan forekomme i form av utslett fulgt av andre bivirkninger som f.eks.

- feber
- blemmedannelse
- munnsår
- øyebetennelse
- hevelser i ansiktet
- generelle hevelser
- kortpustethet
- muskel- eller leddsmerter
- generell sykdomsfølelse
- eller magesmerter

DU BØR AVBRYTE BEHANDLINGEN MED NEVIRAPINE TEVA OG MÅ KONTAKTE legen din UMIDDELBART da slike reaksjoner kan være potensielt livstruende eller føre til død. Hvis du har hatt milde symptomer på utslett uten andre reaksjoner, skal du informere legen din umiddelbart som deretter vil gi deg beskjed om du skal avslutte behandlingen med Nevirapine Teva.

Hvis du opplever symptomer som antyder leverskade som f.eks.

- appetittløshet
- føle seg syk (kvalm)
- oppkast
- gul hud (gulsott)
- magesmerter

bør du avbryte behandlingen med Nevirapine Teva og kontakte legen din umiddelbart. Hvis du utvikler alvorlig lever-, hud- eller overfølsomhetsreaksjoner mens du bruker Nevirapine Teva, SKAL DU ALDRI bruke Nevirapine Teva igjen uten å ha rådført deg med en lege. Du må ta dosen med Nevirapine Teva som forskrevet av legen din. Dette er spesielt viktig de første 14 dagene av behandlingen (for ytterligere informasjon - se "*Hvordan du bruker Nevirapine Teva*").

Følgende pasienter har økt risiko for å utvikle leverproblemer:

- kvinner
- infiserte personer med hepatitt B eller C
- unormale leverfunksjonsprøver
- behandlingsnaive pasienter med høyere CD4-celletall ved behandlingsstart med Nevirapine Teva (kvinner høyere enn 250 celler/mm³, menn høyere enn 400 celler/mm³)
- pre-behandlede pasienter med detekterbar HIV-1 plasma viruskonsentrasjon og høyere CD4-celletall ved behandlingsstart med nevirapin (kvinner høyere enn 250 celler/mm³, menn høyere enn 400 celler/mm³)

Hos enkelte pasienter med fremskreden HIV infeksjon (AIDS) og en medisinsk historie med opportunistiske infeksjoner (AIDS definerende sykdom), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme rett etter at anti-HIV behandling er startet. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunforsvar, som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten tydelige symptomer. Kontakt lege umiddelbart hvis du oppdager symptomer på en infeksjon.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Endringer i kropps fettet kan forekomme hos pasienter som får antiretroviral kombinasjonsbehandling. Kontakt legen din dersom du oppdager endringer i kropps fettet (se avsnitt 4 “*Mulige bivirkninger*”).

Enkelte pasienter som får 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, alkoholinntak, alvorlig svekket immunsystem og høy kroppsmasseindeks (BMI) kan være noen av risikofaktorene for utvikling av denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er leddstivhet, leddplager, leddsmerter (spesielt hoften, kne og skuldre) og problemer med å bevege seg. Kontakt lege hvis du merker 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 Nevirapine Teva etter at du har vært utsatt for HIV med mindre du er diagnostisert med HIV og legen din har forskrevet det til deg. Nevirapine Teva kurerer ikke HIV infeksjon. Derfor kan du fortsette å utvikle infeksjoner og andre sykdommer som kan oppstå i forbindelse med HIV-infeksjonen. Du bør derfor fortsatt oppsøke legen din regelmessig. Du kan fremdeles overføre HIV mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Prednison bør ikke brukes til å behandle hudutslett forårsaket av Nevirapine Teva.

Hvis 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. Hvis du får hormonbehandling for overgangsalderen, bør du rådføre deg med legen før du tar slike legemidler.

Hvis du tar eller får forskrevet rifampicin til behandling av tuberkulose, bør du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet sammen med Nevirapine Teva.

Barn og ungdom

Nevirapine Teva 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.

For barn under 16 år som veier mindre enn 50 kg eller som har en kroppsoverflate under 1,25 kvadratmeter finnes det andre orale nevirapin-formuleringer som bør brukes dersom det er relevant.

Andre legemidler og Nevirapine Teva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer legen din om alle legemidler du bruker før du starter behandlingen med Nevirapine Teva. 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 Nevirapine Teva.

Det er spesielt viktig at du informerer legen din dersom du bruker eller har brukt:

- Johannesurt (*Hypericum perforatum*, legemiddel brukt for å behandle depresjon)
- rifampicin (legemiddel brukt for å behandle tuberkulose)
- rifabutin (legemiddel brukt for å behandle tuberkulose)
- makrolider f.eks. klarithromycin (legemiddel brukt for å behandle bakterieinfeksjoner)
- flukonazol (legemiddel brukt for å behandle soppinfeksjoner)
- ketokonazol (legemiddel brukt for å behandle soppinfeksjoner)
- itrakonazol (legemiddel brukt for å behandle soppinfeksjoner)
- metadon (legemiddel brukt for å behandling av opiatmisbrukere)
- warfarin (legemiddel brukt for å redusere blodpropper)
- hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. p-piller)
- atazanavir (et annet legemiddel brukt for å behandle HIV-infeksjon)
- lopinavir/ritonavir (andre legemidler brukt for å behandle HIV-infeksjon)
- fosamprenavir (et annet legemiddel brukt for å behandle HIV-infeksjon)
- efavirenz (et annet legemiddel brukt for å behandle HIV-infeksjon)
- etravirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- rilpivirin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- delavirdin (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)
- zidovudin (et annet legemiddel brukt til å behandle HIV-infeksjon)
- boceprevir (legemiddel til behandling av hepatitt C)
- telaprevir (legemiddel til behandling av hepatitt C)
- elvitegravir/cobicistat (annet legemiddel til behandling av HIV-infeksjon)

Legen din vil kontrollere effektene til Nevirapine Teva og de andre legemidlene nøye hvis du bruker dem samtidig.

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

Inntak av Nevirapine Teva sammen med mat og drikke

Det er ingen begrensninger vedrørende bruk av Nevirapine Teva sammen med mat og drikke.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør slutte å amme hvis du tar Nevirapine Teva. Det anbefales generelt at du avstår helt fra å amme hvis du er HIV-smittet fordi det er mulig at barnet ditt kan bli smittet med HIV gjennom brystmelken din.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve tretthet ved bruk av Nevirapine Teva. 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.

Nevirapine Teva inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet 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.

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

3. Hvordan du bruker Nevirapine Teva

Du skal ikke bruke Nevirapine Teva 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 din 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 anbefalt dose én 200 mg tablett to ganger daglig.

Det er svært viktig at du bare tar én Nevirapine Teva 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 Nevirapine Teva 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 bør fortsette å bruke Nevirapine Teva så lenge legen din gir deg beskjed om det.

Som forklart over i avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler”, vil legen din følge deg opp ved å ta leverprøver eller se etter bivirkninger som utslett. Avhengig av utfallet kan legen din avgjøre om behandlingen med Nevirapine Teva skal avbrytes eller avsluttes. Legen din kan deretter avgjøre om du skal starte behandlingen på nytt med en lavere dose.

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

Dersom du tar for mye av Nevirapine Teva

Ta ikke mer enn den dosen som er forskrevet av legen din og som er beskrevet i dette pakningsvedlegget. For øyeblikket er det lite informasjon om effektene ved en overdose med Nevirapine Teva. Rådfør deg med legen din dersom du har tatt mer Nevirapine Teva enn du skulle.

Dersom du har glemt å ta Nevirapine Teva

Prøv å ikke glemme en 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 Nevirapine Teva

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 Nevirapine Teva riktig, som angitt ovenfor, bortsett fra når legen sier at du skal avslutte behandlingen.

Dersom du avbryter behandlingen med Nevirapine Teva i mer enn 7 dager, vil legen din be deg om starte den 14-dager lange innledningsperioden (forklart over) en gang til før du går tilbake til doseringen med to ganger daglig.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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 forklart over i avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler" er de viktigste bivirkningene til Nevirapine Teva alvorlige og livstruende hudreaksjoner og alvorlig leverskade. Disse reaksjonene forekommer hovedsakelig i løpet av de første 18 behandlingsukene med Nevirapine Teva. Denne viktige behandlingsperioden krever derfor at legen din kontrollerer deg nøye.

Kontakt legen din umiddelbart ved symptomer på utslett.

Når utslett forekommer er det vanligvis milde til moderate reaksjoner. Hos enkelte pasienter kan imidlertid et utslett som oppstår som en blemmedannende hudreaksjon, være alvorlig eller livstruende (Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og dødsfall er blitt rapportert. De aller fleste tilfeller av både alvorlig og mildt/moderat utslett forekommer de første seks ukene med behandling.

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

Overfølsomhets (allergiske) reaksjoner kan forekomme. Slike reaksjoner kan oppstå i form av anafylaksi (alvorlig form for allergisk reaksjon) med symptomer som:

- utslett
- 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 blodceller (granulocytopeni),
- generell sykdomsfølelse
- alvorlige lever- eller nyreproblemer (lever- eller nyresvikt).

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

Unormal leverfunksjon er rapportert ved behandling med Nevirapine Teva. 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 som er beskrevet under er blitt rapportert av pasienter som har brukt nevirapin:

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

- utslett

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

- redusert antall hvite blodceller (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, hevelse i ansiktet, pusteproblemer (kramper i bronkiene) eller anafylaktisk sjokk
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- gulaktig hud (gulsott)
- alvorlig og livstruende hudutslett (Steven-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- elveblest (urtikaria)
- væske under huden (angioødem)
- leddsmerter (artralgi)
- 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 hendelser er også blitt rapportert når nevirapin har blitt brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler:

- redusert antall røde blodceller eller blodplater
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreas)
- redusert eller unormal følesans i huden.

Disse hendelsene er vanligvis forbundet med andre antiretrovirale legemidler og kan forventes å forekomme når Nevirapine Teva brukes i kombinasjon med andre legemidler. Det er imidlertid usannsynlig at disse hendelsene vil skyldes behandling med Nevirapine Teva.

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom

En reduksjon i hvite blodceller (granulocytopeni) kan forekomme, noe som er mer vanlig hos barn. En reduksjon i røde blodceller (anemi), som kan være forbundet med nevirapin-behandling er også mer vanlig hos barn. Som med symptomer på utslett skal du informere lege om alle bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Nevirapine Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Nevirapine Teva etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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 ikke er nødvendig lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nevirapine Teva

- Virkestoff er nevirapin. Hver tablett inneholder 200 mg nevirapin (som nevirapinanhydrat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose (som monohydrat), povidon K25, natriumstivelseglykolas (Type A), kolloidal vannfri silika og magnesiumstearat.

Hvordan Nevirapine Teva ser ut og innholdet i pakningen

Hvite, ovale, bikonvekse tabletter. En side er preget med "N", delestrek og "200". Den andre siden er preget med en delestrek. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Nevirapine Teva tabletter finnes i blisterpakninger, med 14 (kalenderpakning), 60 eller 120 tabletter pr. kartong. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,

4042 Debrecen
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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

Utgått markedsføringstillatelse