

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (vattenfritt).

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 168 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, ovala, bikonvexa tabletter. Ena sidan är präglad med "N", en brytskåra och "200". Andra sidan är präglad med en brytskåra. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Patienter 16 år och äldre

Den rekommenderade dosen av Nevirapine Teva är en tablett à 200 mg per dag under de första 14 dagarna (denna invänjningsperiod ska användas eftersom det har visat sig att den leder till lägre frekvens hudutslag) och därefter en tablett à 200 mg två gånger dagligen i kombination med minst två andra antiretrovirala läkemedel.

För patienter som inte kan svälja tabletter, väger mindre än 50 kg eller vars kroppsytta är mindre än 1.25 m² enligt Mostellers formel finns andra nevirapin-preparat i oral beredningsform tillgängliga och kan användas vid behov.

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

Överväganden vid dosering

För patienter som får hudutslag vid doseringen 200 mg/dag under invänjningsperioden på 14 dagar, ska dosen inte ökas förrän utslagen försvunnit. Hudutslagen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

Patienter som avbryter behandlingen med nevirapin under mer än 7 dagar, ska börja på nytt med den rekommenderade doseringen, efter en inväpningsperiod på 2 veckor.

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

Speciella patientgrupper

Äldre

Nevirapin har inte undersökts hos patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Nevirapin ska inte användas till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Nevirapine Teva-tabletter 200 mg kan användas enligt doseringsrekommendationen ovan även för större barn, särskilt ungdomar under 16 år, som väger mer än 50 kg och med en kroppsyta större än 1,25 m² enligt Mostellers formel.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Återinsättning om förhöjda leverfunktionsprov snabbt uppträder hos patienter som under tidigare behandling med nevirapin hade ASAT eller ALAT > 5 gånger normalvärdet, och där förändringen i leverfunktion återkommer (se avsnitt 4.4).

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

Hudreaktioner

Svåra och livshotande hudreaktioner, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, huvudsakligen under de första 6 veckornas behandling. Hudreaktionerna har inkluderat fall av Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och överkänslighetsreaktioner karakteriserade av hudutslag, allmänpåverkan och påverkan på inre organ. Patienterna ska följas noggrant under de första 18 veckornas behandling. Patienterna ska även följas noga om isolerade hudutslag förekommer. Behandlingen med nevirapin måste avbrytas hos patienter som utvecklar svåra hudutslag eller hudutslag med allmänpåverkan som feber, hudblåsor, munsår, konjunktivit, ansiktssvullnad, muskelvärk, ledvärk eller allmän sjukdomskänsla, samt Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys. Nevirapin måste sättas ut och ska ej återinsättas hos patienter som uppvisar överkänslighetsreaktioner (karakteriserade av hudutslag samt allmänpåverkan, samt visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan) se avsnitt 4.4.

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

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

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

Vissa riskfaktorer för att utveckla allvarliga hudreaktioner har identifierats, bl a bristande följsamhet när det gäller den initiala doseringen med 200 mg dagligen under inväpningsperioden och lång fördröjning mellan de första symtomen och kontakt med läkare. För kvinnor förefaller risken större än för män att utveckla hudutslag, vare sig de behandlas med nevirapin eller får behandling som inte innehåller nevirapin.

Patienten bör informeras om att en allvarlig biverkan av nevirapin är hudutslag. De bör rådats att snabbt ta kontakt med sin läkare om de får någon form av hudutslag och undvika dröjsmål mellan de första symtomen och kontakt med läkare. De flesta hudutslag som förekommer vid behandling med nevirapin uppträder under de första 6 veckornas behandling. Patienten ska därför noga följas beträffande förekomst av hudutslag under den perioden. Patienten bör informeras om att i de fall hudutslag förekommer under inväpningsperioden på två veckor, ska dosen inte ökas förrän

hudutslagen har försvunnit. Doseringen 200 mg en gång dagligen ska inte fortsätta i mer än 28 dagar, då en alternativ behandling ska sökas p.g.a. eventuell risk för underexponering och resistens.

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

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

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

Leverreaktioner

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

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

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

Insättning av nevirapin behandling hos ej tidigare behandlade patienter av kvinnligt kön och ökat antal CD4-celler är förknippat med större risk för leverbiverkningar. Kvinnor har tre gånger högre risk än män för symtomatiska leverbiverkningar, ofta associerade med hudutslag (5,8 % resp. 2,2 %). Ej tidigare behandlade patienter oavsett kön med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och med höga CD4-värden när behandling med nevirapin påbörjas har högre risk för symtomatiska leverbiverkningar med nevirapin. I en retrospektiv översikt över främst patienter med plasma HIV-1 virusmängd på 50 kopior/ml eller mer, hade kvinnor med CD4-värden > 250 celler/mm³, 12 gånger högre risk för symtomatiska leverbiverkningar jämfört med kvinnor med CD4-värden < 250 celler/mm³ (11,0 % resp. 0,9 %). En ökad risk observerades hos män med detekterbart HIV-1 RNA i plasma och CD4-värden > 400 celler/mm³ (6,3 % jämfört med 1,2 % för män med CD4-värden < 400 celler/mm³). Denna ökade risk för toxicitet baserad på CD-4 nivå har inte setts hos patienter med ej detekterbar (dvs. < 50 kopior/ml) virusmängd i plasma.

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

Levermonitorering

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

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

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

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

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

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

Om ASAT eller ALAT stiger till > 5 gånger normalvärdet under behandlingen, ska nevirapin omedelbart sättas ut. Om ASAT och ALAT återvänder till utgångsvärdet och om patienten inte har några kliniska tecken eller symtom på hepatit, hudutslag, allmänpåverkan eller andra fynd som antyder nedsatt organfunktion, kan det vara möjligt att återinsätta nevirapin, efter bedömning från fall till fall, med en initial dosering av 200 mg/dag under 14 dagar och därefter 400 mg/dag. I dessa fall ska leverfunktionen kontrolleras oftare. Om förändringen i leverfunktion återkommer, ska nevirapin sättas ut permanent.

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

Leversjukdomar

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

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

Andra varningar

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

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

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

Hormonella antikontceptionsmedel, fränsett Depot-medroxiprogesteronacetat (DMPA), ska inte användas som enda antikontceptionsmetod av kvinnor som behandlas med Nevirapine Teva, eftersom nevirapin kan sänka plasmakoncentrationen av dessa läkemedel. Av detta skäl och för att minska risken för HIV-spridning rekommenderas barriärantikontception (t ex kondom). I de fall postmenopausal hormonbehandling används under behandling med nevirapin, bör dess terapeutiska effekt följas.

Vikt och metabola parametrar:

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

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

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

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

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

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

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller 336 mg laktos per maximal rekommenderad daglig dos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans t ex galaktosemi, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
VIRUSHÄMMANDE MEDEL		
Antiretrovirala medel		
NRTI		
Didanosin 100-150 mg två gånger dagligen	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} EF Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Emtricitabin	Emtricitabin är inte en hämmare av humana CYP450 enzymer.	Nevirapine Teva och emtricitabin kan användas samtidigt utan dosjustering.
Abacavir	I humana levermikrosomer hämmar inte abacavir cytokrom P450 isoformer.	Nevirapine Teva och abacavir kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lamivudin 150 mg två gånger dagligen	Ingen skillnad i apparent clearance eller distributionsvolym för lamivudin, vilket tyder på att nevirapin inte har någon inducerande effekt på clearance av lamivudin.	Lamivudin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Stavudin: 30/40 mg två gånger dagligen	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} EF Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: jämfört med historiska kontroller föreföll nivåerna vara oförändrade.	Stavudin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tenofovir 300 mg en gång dagligen	Plasmanivåerna av tenofovir är oförändrade vid samtidig administrering med nevirapin.	Tenofovir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.

	Plasmanivåerna av nevirapin ändrades inte vid samtidig administrering av tenofovir.	
Zidovudin 100-200 mg tre gånger dagligen	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} EF Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: zidovudin har inte någon effekt på dess farmakokinetik.	Zidovudin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering. Granulocytopeni är vanligen associerad med zidovudin. Patienter som får nevirapin och zidovudin samtidigt och särskilt pediatrika patienter och patienter som får högre doser zidovudin eller patienter med dålig benmärgsreserv, i synnerhet de med framskriden HIV, har en ökad risk för granulocytopeni. Hos dessa patienter bör hematologiska parametrar följas noggrant.
NNRTI		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	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 behandling med efavirenz och Nevirapine Teva rekommenderas inte (se avsnitt 4.4), på grund av additiv toxicitet och att det inte är någon fördel beträffande effekt, jämfört med endera NNRTI enbart (för resultat från 2NN studien, se avsnitt 5.1).
Delavirdin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling av Nevirapine Teva med NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin	Samtidig användning av etravirin med nevirapin kan orsaka en signifikant minskad plasmakoncentration av etravirin och förlust av terapeutisk effekt av etravirin.	Samtidig behandling av Nevirapine Teva med NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats.	Samtidig behandling av Nevirapine Teva med NNRTIs rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)	Samtidig behandling med atazanavir/ritonavir och Nevirapine Teva

400/100 mg en gång dagligen	<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) (jämfört med 300/100 mg utan 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)	rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	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 och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Fosamprenavir 1400 mg två gånger dagligen	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)	Nevirapine Teva skall inte ges samtidigt med fosamprenavir annat än vid samtidig tillförsel av ritonavir och fosamprenavir (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	Amprenavir AUC ↔ 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 och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Lopinavir/ritonavir (kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>Vuxna patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	En ökning av dosen lopinavir/ritonavir till 533/133 mg (4 kapslar) eller 500/125 mg (5 tabletter med 100/25 mg per styck) två gånger dagligen med föda rekommenderas vid kombination med Nevirapine Teva. Dosjustering av Nevirapine Teva är inte nödvändigt tillsammans med lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral lösning) 300/75 mg/m ² två gånger dagligen	<u>Pediatrika patienter:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Hos barn, bör man överväga att öka dosen lopinavir/ritonavir till 300/75 mg/m ² två gånger dagligen med föda, vid kombination med

		Nevirapine Teva, särskilt för patienter där nedsatt känslighet mot lopinavir/ritonavir misstänks.
Ritonavir 600 mg två gånger dagligen	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: samtidig tillförsel av ritonavir leder inte till några kliniskt relevanta ändringar av plasmanivån av nevirapin.	Ritonavir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Saquinavir/ritonavir	De begränsade data som finns tillgängliga för saquinavir mjuka gelatinkapslar förstärkta med ritonavir tyder inte på någon kliniskt relevant interaktion mellan saquinavir förstärkt med ritonavir och nevirapin.	Saquinavir/ritonavir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	Inga specifika studier av läkemedelläkemedelsinteraktion har genomförts. Begränsade data från en fas IIa-studie på HIV-infekterade patienter visar en kliniskt icke signifikant minskning med 20 % av TPV C _{min} .	Tipranavir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTRÄDESHÄMMARE		
Enfuvirtid	På grund av metaboliseringsvägen förväntas inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan enfuvirtid och nevirapin.	Enfuvirtid och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Maravirok 300 mg en gång dagligen	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C _{min} EF Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) jämfört med historiska kontroller Nevirapin-koncentrationerna mättes inte, ingen påverkan förväntas.	Maravirok och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
INTEGRASHÄMMARE		
Elvitegravir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. Kobicistat är en cytokrom P450 3A hämmare, som signifikant hämmar leverenzymen, liksom andra metaboliseringsvägar. Samtidig behandling kommer därför troligen resultera i ändrade plasmanivåer för kobicistat och Nevirapine Teva.	Samtidig behandling med Nevirapine Teva och elvitegravir i kombination med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	Inga kliniska data finns tillgängliga. På grund av metaboliseringsvägen för raltegravir förväntas ingen interaktion.	Raltegravir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	Klaritromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH-klaritromycin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH-klaritromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 jämfört med historiska kontroller.	Klaritromycinexponeringen minskade signifikant, 14-OH-metabolitens exponering ökade. Eftersom den aktiva metaboliten av klaritromycin har nedsatt aktivitet mot <i>Mycobacterium avium intracellulare complex</i> , kan den sammanlagda aktiviteten mot patogenen ändras. Alternativ till klaritromycin, som azitromycin bör övervägas. Noggrann övervakning för att upptäcka avvikande leverfunktion rekommenderas.
Rifabutin 150 eller 300 mg en gång dagligen	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) En klinisk icke-relevant ökning i apparent clearance för nevirapin (med 9 %) jämfört med historiska data har rapporterats.	Ingen signifikant effekt på medelvärde för PK-parametrar för rifabutin och nevirapin har setts. Rifabutin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering. På grund av den höga interindividuella variabiliteten kan dock vissa patienter få en stor ökning i rifabutin-exponering och kan därmed ha högre risk för rifabutin-toxicitet. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig användning.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C _{min} EF Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C _{min} ↓ 0,32 Nevirapin C _{max} ↓ 0,50 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig användning av rifampicin och Nevirapine Teva rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Läkare som behöver behandla patienter med samtidig tuberkulosinfektion och som vill behandla med Nevirapine Teva bör överväga att kombinera med rifabutin istället.
ANTIMYKOTIKA		

Flukonazol 200 mg en gång dagligen	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin-exponering: ↑ 100 % jämfört med historiska data då enbart nevirapin administrerades.	På grund av risken för ökad exponering för Nevirapine Teva, ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av läkemedlen och patienterna ska monitoreras noga.
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: det var ingen signifikant skillnad i farmakokinetiska parametrar för nevirapin.	Dosökning för itraconazol skall övervägas när de två läkemedlen används samtidigt.
Ketokonazol 400 mg en gång dagligen	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} EF Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin: plasma-nivåer: ↑ 1,15-1,28 jämfört med historiska kontroller.	Samtidig administrering av Ketokonazol och Nevirapine Teva rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIVIRALA MEDEL FÖR KRONISK HEPATIT B OCH C		
Adefovir	Resultat från <i>in vitro</i> studier visade en svag antagonistisk effekt av adefovir på nevirapin (se avsnitt 5.1), detta har inte bekräftats i kliniska studier och minskad effekt förväntas inte. Adefovir påverkar inte någon av de vanliga CYP-isoformer man vet är involverade i human läkemedelsmetabolism och utsöndras via njurarna. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Adefovir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Boceprevir	Boceprevir metaboliseras delvis av CYP3A4/5. Samtidig administrering av boceprevir med läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4/5 kan öka eller minska exponeringen. Plasma dalkoncentrationerna för boceprevir sänktes när det administrerades tillsammans med en NNRTI med liknande metabolismväg som nevirapin. Det kliniska utfallet av den observerade sänkningen av boceprevirs dalvärden har inte direkt kunnat bedömas.	Samtidig administrering av boceprevir och Nevirapine Teva rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Entecavir	Entecavir är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP450) enzymer. På grund av metabolisningsvägen för entecavir,	Entecavir och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.

	föväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion.	
Interferoner (pegylerat interferon alfa 2a och alfa 2b)	Interferoner har ingen känd effekt på CYP 3A4 eller 2B6. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Interferoner och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Ribavirin	Resultat från <i>in vitro</i> studier visade en svag antagonistisk effekt av ribavirin på nevirapin (se avsnitt 5.1), detta har inte bekräftats i kliniska studier och minskad effekt förväntas inte. Ribavirin hämmar inte cytokrom P450 enzymer, och det finns inga bevis från toxicitetsstudier att ribavirin inducerar leverenzymen. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Ribavirin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Telaprevir	Telaprevir metaboliseras i levern via CYP3A och är ett substrat för P-glykoprotein. Andra enzymer kan vara involverade i metabolismen. Samtidig administrering av telaprevir och läkemedel som inducerar CYP3A och/eller P-gp kan minska plasmakoncentrationerna av telaprevir. Inga läkemedelsinteraktionsstudier av telaprevir med nevirapin har genomförts, dock visade interaktionsstudier av telaprevir med en NNRTI med en liknande metaboliseringsväg som nevirapin sänkta plasmakoncentrationer av båda. Resultaten från DDI studier av telaprevir med efavirenz indikerar att försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med P450 inducerare.	Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av telaprevir med nevirapin. Om telaprevir administreras samtidigt med Nevirapine Teva, bör dosjustering av telaprevir övervägas.
Telbivudin	Telbivudin är inte ett substrat, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP450) enzymesystemet. På grund av metaboliseringsvägen för telbivudin förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion.	Telbivudin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
SYRAHÄMMANDE MEDEL		
Cimetidin	Cimetidin: ingen signifikant effekt på PK-parametrar för cimetidin har setts. Nevirapin C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidin och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Interaktionen mellan nevirapin och warfarin är komplex, med potential för både ökad och minskad	Noggrann övervakning av antikoagulationsnivåer krävs.

	koagulationstid, när de används samtidigt.	
ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Depot-medroxiprogesteronacetat (DMPA) 150 mg var 3:e månad	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	Samtidig tillförsel av Nevirapine Teva påverkar inte den ovulationshämmande effekten av DMPA. DMPA och Nevirapine Teva kan användas samtidigt utan dosjustering.
Etinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} EF EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Orala hormonella antikonceptionsmedel ska inte användas som enda preventivmetod hos kvinnor som använder Nevirapine Teva (se avsnitt 4.4). Frånsett DMPA har lämplig dosering av hormonella antikonceptionsmedel (orala eller andra beredningsformer) i kombination med nevirapine inte fastställts avseende säkerhet och effekt.
Noretisteron (NET) 1,0 mg en gång dagligen	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} EF NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDER		
Metadon individuell dos	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadon C _{min} EF Metadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Metadonbehandlade patienter som påbörjar behandling med Nevirapine Teva bör följas beträffande tecken på abstinens, och metadondosen bör justeras i motsvarande grad.
VÄXTBASERADE PRODUKTER		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Serumkoncentrationen av nevirapin kan reduceras av samtidig behandling med naturprodukter som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar metaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturprodukter som innehåller johannesört får inte kombineras med Nevirapine Teva (se avsnitt 4.3). Om en patient redan använder johannesört, bör halten nevirapin och om möjligt virusnivån kontrolleras och johannesört sätts ut. Halten nevirapin kan öka när johannesört sätts ut och dosen av Nevirapine Teva kan därför behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättning av johannesört.

--	--	--

Annan information:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Graviditetsprevention för män och kvinnor

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

Graviditet

Tillgängliga data från gravida kvinnor indikerar inte någon missbildande toxicitet eller fetal/neonatal toxicitet. I dagsläget finns inga ytterligare epidemiologiska data. Inga teratogena effekter har noterats i reproduktionsstudier med dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Förskrivning av nevirapin till gravida kvinnor ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4). Då hepatotoxicitet är vanligare hos kvinnor med mer än 250 CD4-celler/mm³ med detekterbart HIV-1 RNA i plasma (50 eller fler kopior/ml), ska detta tas med i övervägandet vid beslut om terapi (se avsnitt 4.4). Det finns inte tillräckligt med evidens för att bekräfta att ökad risk för toxicitet inte föreligger för gravida kvinnor vid icke detekterbar virusmängd (mindre än 50 HIV-1 kopior/ml i plasma) och mer än 250 CD4-celler/mm³ vilket har observerats för tidigare förbehandlade kvinnor som satts in på nevirapin. Alla randomiserade studier som har studerat detta exkluderade specifikt gravida kvinnor och gravida kvinnor var underrepresenterade i både kohortstudier och metaanalyser.

Amning

Nevirapin passerar med lätthet placenta och återfinns i bröstmjolk.

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

Fertilitet

Nedsatt fertilitet har observerats i råttor i reproduktionstoxikologiska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga specifika studier om förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter skall dock informeras om att de kan drabbas av biverkningar, såsom trötthet, under behandlingen med Nevirapine Teva. Därför bör man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner. Om patienter upplever trötthet bör de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Erfarenheten efter marknadsintroduktionen av nevirapin visar att de allvarligaste biverkningarna är Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, allvarlig hepatit/leversvikt och så kallad
--

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), karakteriserade av hudutslag och samtidig allmänpåverkan som feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, plus visceralt engagemang som hepatit, eosinofili, granulocytopeni och njurpåverkan. De första 18 veckornas behandling är en kritisk period som kräver noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, som kan vara kausalt relaterade till administrering av nevirapin, har rapporterats. Frekvenserna har estimerats baserat på poolade data från kliniska studier för biverkningar som bedömts vara relaterade till nevirapin-behandling.

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

Blodet och lymfsystemet

Vanliga granulocytopeni*
Mindre vanliga anemi

Immunsystemet

Vanliga överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urticaria)
Mindre vanliga anafylaktisk reaktion**
Sällsynta DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga illamående, kräkningar, buksmärta, diarré

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga artralgi, myalgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga pyrexia, trötthet

Undersökningar

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

Beskrivning av vissa biverkningar

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

** Anafylaktiska reaktioner har identifierats via säkerhetsuppföljning efter marknadsintroduktion men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar. Frekvensen uppskattades via statistisk beräkning baserat på totala antalet patienter exponerade för nevirapin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=2718).

*** Minskad mängd fosfor i blodet och ökad blodtryck observerades i kliniska studier med samtidig administrering med tenofovir/emtricitabin.

Metabola parametrar

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

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

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

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

Hud och subkutan vävnad

Den vanligaste biverkan av nevirapin är hudutslag. Nevirapin medförde hudutslag hos 12,5 % av patienterna på kombinationsbehandling i kontrollerade studier.

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

Svåra och livshotande hudreaktioner har förekommit hos patienter som behandlats med nevirapin, t ex Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Fatala fall av SJS, TEN och så kallad DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) har rapporterats. Huvuddelen av de svåra hudreaktionerna inträffade under de första 6 veckornas behandling. Några patienter krävde inläggning på sjukhus och en av dem måste opereras (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

Pediatrik population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala för systemisk bruk, icke nukleosidanalog, omvänt transkriptashämmare, ATC-kod J05AG01

Verkningsmekanism

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Nevirapin hade ett EC₅₀-värde (median, 50 % hämmande koncentration) på 63 nM mot ett antal grupp M-HIV-1 isolat från clade A, B, C, D, F, G och H och cirkulerande rekombinanta former (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG och CRF12_BF, som replikerade i humana embryonala njur-293-celler. I ett urval av 2923 kliniska isolat, huvudsakligen av subtyp B HIV-1, var medelvärdet för EC₅₀ 90 nM. Liknande EC₅₀-värden uppnåddes när den antivirala aktiviteten av nevirapin mättes i mononukleära celler i perifert blod, makrofager som härstammar från monocytter eller lymfoblastoidea cellinjer. Nevirapin har ingen antiviral aktivitet i cellkultur gentemot grupp O-HIV-1 isolat eller HIV-2 isolat.

Nevirapin i kombination med efavirenz uppvisade en starkt antagonistisk anti-HIV-1-aktivitet *in vitro* (se avsnitt 4.5) och hade additiv effekt till antagonismen av proteashämmaren ritonavir eller fusionshämmaren enfuvirtid. Nevirapin uppvisade additiv till synergetisk anti-HIV-1-aktivitet i

kombination med proteashämmarna amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir och tipranavir, och NRTI abakavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir och zidovudin. Anti-HIV-1-aktiviteten av nevirapin motverkades av anti-HBV-läkemedlet adefovir och anti-HCV-läkemedlet ribavirin *in vitro*.

Resistens

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

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

Korsresistens

Snabb utveckling av HIV-stammar som är korsresistenta mot NNRTI har observerats *in vitro*. Korsresistens mot delavirdin och efavirenz kan väntas efter virologisk svikt med nevirapin. Beroende på resultaten av resistenstestningen, kan en etravirin-innehållande behandling användas därefter. Korsresistens mellan nevirapin och antingen HIV-proteashämmare, HIV-integrashämmare eller HIV-inträdeshämmare är osannolik eftersom målenzymen är olika. På samma sätt är potentialen för korsresistens mellan nevirapin och NRTI låg då molekylerna har olika bindningsställen på det omvända transkriptaset.

Kliniska resultat

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

Studier av behandlingsnaiva patienter

2NN studien

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

1 216 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter med plasma-HIV-1-RNA > 5000 kopior/ml vid baseline fördelades på nevirapin 400 mg en gång dagligen, nevirapin 200 mg två gånger dagligen, efavirenz 600 mg en gång dagligen eller nevirapin (400 mg) och efavirenz (800 mg) en gång dagligen, plus stavudin och lamivudin under 48 veckor.

Primär endpoint, terapivikt, definierades som mindre än 1 log₁₀-minskning av plasma-HIV-1-RNA under de första 12 veckorna, eller två på varandra följande mätningar av mer än 50 kopior/ml från och med vecka 24, eller sjukdomsprogression.

Medianåldern var 34 år och ca 64 % av patienterna var män, medianvärde av antalet CD4-celler var 170 och 190 celler per mm³ i gruppen nevirapin två gånger dagligen respektive efavirenz-gruppen. Det var inga signifikanta skillnader i demografiska eller utgångskaraktäristika mellan behandlingsgrupperna.

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

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

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

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

2NN Tre-års-uppföljning

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

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

Studier av patienter med behandlingserfarenhet

NEFA-studien

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

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

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

Perinatal transmission

Ett flertal studier har genomförts där användningen av nevirapin med avseende på perinatal överföring har undersökts, i synnerhet HIVNET 012. Denna studie visade en signifikant minskning av transmissionen vid behandling med engångsdos nevirapin (13,1% (n = 310) i nevirapin gruppen jämfört med 25,1% (n = 308) med ultrakort behandling med zidovudinen ($p = 0,00063$). Monoterapi med nevirapin har associerats med utveckling av NNRTI-resistens. En engångsdos nevirapin till mammor eller spädbarn kan leda till minskad effekt av nevirapin om dessa patienter inom 6 månader återigen påbörjar en HIV-behandlingsregim med nevirapin. Kombination av andra antiretrovirala läkemedel med en engångsdos nevirapin dämpar uppkomsten av nevirapinresistens. När andra antiretrovirala läkemedel finns tillgängliga, bör behandling med engångsdos nevirapin kombineras med andra effektiva antiretrovirala läkemedel (i enlighet med internationellt erkända riktlinjer).

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

Pediatrisk population

Resultatet av en 48-veckorsanalys av den Sydafrikanska studien BI 1100.1368 bekräftade att dosgrupperna 4/7 mg/kg och 150 mg/m² nevirapin tolererades väl och var effektiva vid behandling av barn utan tidigare antiretroviral behandling. En tydlig förbättring av procent CD4⁺-celler observerades fram till vecka 48 för båda dosgrupperna. Båda doseringarna reducerade därmed virusbelastningen effektivt. I denna 48-veckors studie fann man inga oväntade säkerhetsfynd i någon av dosgrupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Nevirapin absorberas till mer än 90 % efter oral tillförsel till friska försökspersoner och vuxna med HIV-1-infektion. Den absoluta biotillgängligheten hos 12 friska vuxna efter engångsdosering var $93 \pm 9\%$ (medelvärde \pm SD) efter intag av 50 mg i tablettform och $91 \pm 8\%$ efter oral tillförsel av en lösning. Maximal plasmakoncentration, $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$), uppnåddes 4 timmar efter intag av 200 mg som engångsdos. Efter upprepad tillförsel av nevirapin ökade den maximala koncentrationen linjärt i dosintervallet 200-400 mg/dag. Enligt litteraturdata från 20 HIV-infekterade patienter anges steady state, C_{max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5.00-7.44) och C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) med AUC $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) hos patienter som fick 200 mg nevirapin två gånger dagligen. Andra publikationer stöder dessa slutsatser. Effektiviteten vid långtidsbehandling förefaller vara mest sannolik hos patienter med en minimikoncentration av nevirapin som överstiger $3,5 \mu\text{g/ml}$.

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

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

totaldosen, vilket visar att renal utsöndring av moderssubstanten spelar en obetydlig roll för eliminationen.

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

Speciella patientgrupper:

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

Nedsatt leverfunktion: I en steady state-studie jämfördes 46 patienter med: mild (n = 17; Ishak score 1-2), måttlig (n = 20; Ishak score 3-4), eller svår (n = 9; Ishak score 5-6, Child-Pugh A hos 8 patienter, för 1 patient användes inte Child-Pugh-score) leverfibros användes som mått på nedsatt leverfunktion.

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

Ungefär 15 % av dessa patienter med leverfibros uppvisade minimikoncentrationer av nevirapin på mer än 9000 ng/ml (fördubbling av normal C_{min} -koncentration). Patienter med nedsatt leverfunktion bör monitoreras noga beträffande läkemedelsinducerad toxicitet.

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

Kön och äldre personer

I den multinationella 2NN-studien, genomfördes en populationsfarmakokinetisk substudie med 1077 patienter varav var 391 kvinnor. De kvinnliga patienterna uppvisade 13,8 % lägre clearance av nevirapin än de manliga patienterna. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant. Eftersom varken kroppsvikt eller kroppsmasseindex (BMI) påverkar clearance av nevirapin, kan könsskillnaden inte förklaras med kroppstorlek. Farmakokinetiken för nevirapin hos HIV-infekterade vuxna förefaller inte att påverkas av ålder (19-68 år) eller ras (färgade, latinamerikaner, vita). Nevirapin har inte specifikt undersökts hos patienter över 65 år.

Pediatrisk population

Information beträffande farmakokinetiken för nevirapin har huvudsakligen hämtats från två källor: en studie på barn i Sydafrika under 48 veckor (BI 1100.1368) som inkluderade 123 HIV-1-positiva barn, utan tidigare antiretroviral behandling, i åldrarna 3 månader-16 år; samt en sammanvägd analys av

fem studier av PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) som inkluderade 495 patienter i åldrarna 14 dagar till 19 år.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktos (som monohydrat)
Povidon K25
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar för behandlingsstart

Vita, ej genomskinliga blisterkartor av PVC/PE/PVdC-aluminium eller av OPA/Alu/PVC-aluminium. Kartongerna innehåller 14 tabletter (kalenderförpackning)

Förpackningar för underhållsbehandling

Vita, ej genomskinliga blisterkartor av PVC/PE/PVdC-aluminium eller av OPA/Alu/PVC-aluminium.

Kartongerna innehåller 60 eller 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/598/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 November 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 26 Augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungern

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

• ***Riskhanteringsplan***

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapin

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

Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (vattenfritt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos: se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
60 tabletter
120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Nevirapine Teva 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (KALENDERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nevirapine Teva 200 mg tabletter
nevirapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Nevirapine Teva 200 mg tabletter

nevirapin

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Nevirapine Teva är och vad det används för

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

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

Nevirapine Teva är avsett för behandling av HIV-1-infekterade vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar. Du måste använda Nevirapine Teva tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Din läkare kommer att rekommendera de mediciner som är bäst för dig.

Om Nevirapine Teva har förskrivits till ditt barn så riktar sig all information i denna bipacksedel till ditt barn (i så fall ska du läsa ”ditt barn” istället för ”du”).

2. Vad du behöver veta innan du använder Nevirapine Teva

Använd inte Nevirapine Teva

- om du är allergisk mot nevirapin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du använt Nevirapine Teva tidigare och var tvungen att avsluta behandlingen på grund av:
 - svåra hudutslag
 - hudutslag med andra symtom, till exempel:
 - feber
 - blåsbildning
 - munsår
 - ögoninflammation
 - ansiktssvullnad
 - allmän svullnad
 - andfäddhet

- muskel- eller ledsmärta
- allmän sjukdomskänsla
- buksmärta
- överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
- leverinflammation (hepatit)
- om du har en svår leversjukdom
- om du vid ett tidigare tillfälle varit tvungen att avbryta behandlingen med nevirapin på grund av förändrad leverfunktion.
- om du tar mediciner som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta kan leda till att Nevirapine Teva inte fungerar som avsett.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Nevirapine Teva

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

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

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

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

Om du får symtom som tyder på leverskada, såsom

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

ska du sluta använda Nevirapine Teva och kontakta din läkare omedelbart.

Om du utvecklar allvarliga lever-, hud- eller överkänslighetsreaktioner när du använder Nevirapine Teva, ska du ALDRIG ANVÄNDA Nevirapine Teva igen utan att först diskutera med din läkare. Du måste använda Nevirapine Teva med den dosering din läkare har ordinerat. Detta är speciellt viktigt under de första 14 dagarna av behandlingen (för ytterligare information, se "Hur du använder Nevirapine Teva").

Följande patienter löper högre risk att utveckla leverproblem:

- kvinnor
- hepatit B- eller C-infekterade
- förhöjda värden på leverfunktionsprover
- tidigare obehandlade patienter med höga CD4-värden när Nevirapine Teva-behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm³, män mer än 400 celler/mm³)

- tidigare behandlade patienter med mätbar HIV-1 virusmängd i plasma och höga CD4-värden när nevirapin behandlingen påbörjas (kvinnor mer än 250 celler/mm³, män mer än 400 celler/mm³)

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

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

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

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

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

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

Prednison bör inte användas för att behandla utslag som beror på användning av Nevirapine Teva.

Om du tar preventivmedel via munnen (till exempel p-piller) eller andra hormonella preventivmedel under behandling med Nevirapine Teva så bör du också använda en barriärmetod (till exempel kondom) för att förhindra graviditet och överföring av HIV-smitta.

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

Om du använder eller får rifampicin förskrivet för att behandla tuberkulos, informera din läkare innan du tar detta läkemedel med Nevirapine Teva.

Barn och ungdomar

Nevirapine Teva-tabletter kan användas av:

- barn som är 16 år eller äldre
- barn under 16 år som
 - väger 50 kg eller mer
 - eller som har en kroppsytta som är större än 1,25 m².

För barn under 16 år som väger mindre än 50 kg eller vars kroppsytta är mindre än 1.25 m² finns andra nevirapin-preparat i oral beredningsform tillgängliga och kan användas vid behov.

Andra läkemedel och Nevirapine Teva

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera din läkare om alla andra mediciner du använder innan behandling med Nevirapine Teva-tabletter påbörjas. Din läkare kan behöva ta ställning till om dina andra läkemedel fortfarande fungerar och om dosen behöver ändras. Läs noga bipacksedlarna för alla andra HIV-läkemedel, som du använder tillsammans med Nevirapine Teva.

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

- johannesört (*Hypericum perforatum*, medicin mot nedstämdhet)
- rifampicin (tuberkulos-läkemedel)
- rifabutin (tuberkulos-läkemedel)
- makrolider t ex klaritromycin (antibiotika)
- flukonazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- ketokonazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- itraconazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- metadon (läkemedel för behandling av opiatberoende)
- warfarin (blodförtunnande läkemedel)
- hormonella preventivmedel (t ex p-piller)
- atazanavir (ett annat HIV-läkemedel)
- lopinavir/ritonavir (ett annat HIV-läkemedel)
- fosamprenavir (ett annat HIV-läkemedel)
- efavirenz (ett annat HIV-läkemedel)
- etravirin (ett annat HIV-läkemedel)
- rilpivirin (ett annat HIV-läkemedel)
- delavirdin (ett annat HIV-läkemedel)
- zidovudin (ett annat HIV-läkemedel)
- boceprevir (läkemedel för behandling av Hepatit C)
- telaprevir (läkemedel för behandling av Hepatit C)
- elvitegravir/kobicistat (ett annat HIV-läkemedel)

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

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

Nevirapine Teva med mat och dryck

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

Graviditet och amning

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

Du bör avbryta amningen om du använder Nevirapine Teva. I allmänhet rekommenderas de som är HIV-infekterade att avstå från att amma, eftersom det är möjligt att ditt barn kan bli infekterat med HIV genom din bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Nevirapine Teva innehåller laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Nevirapine Teva

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

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

Dos:

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

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

Denna 14 dagars invänjningsperiod har visat sig medföra lägre risk för hudutslag.

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

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

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

Ta endast Nevirapine Teva tabletter via munnen. Tugga inte på tabletterna. Du kan ta Nevirapine Teva med eller utan mat.

Om du använt för stor mängd Nevirapine Teva

Använd inte mer Nevirapine Teva än din läkare har förskrivit och som beskrivs i denna bipacksedel. Det finns för närvarande begränsad information om effekterna av Nevirapine Teva vid överdosering. Kontakta din läkare om du har använt mer Nevirapine Teva än du ska.

Om du har glömt att ta Nevirapine Teva

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

Om du slutar använda Nevirapine Teva

Att ta alla doser av HIV-läkemedel vid rätt tidpunkt:

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

- hudutslag
- ansiktssvullnad
- andningssvårigheter (bronkialspasm)
- anafylaktisk chock

Överkänslighetsreaktioner kan också förekomma som hudutslag tillsammans med andra biverkningar som:

- feber
- blåsor på huden
- munsår
- ögoninflammation
- ansiktssvullnad
- allmänsvullnad
- andfåddhet
- muskel- eller ledsmärta
- minskat antal vita blodkroppar (granulocytopeni)
- allmän sjukdomskänsla
- allvarliga problem med lever- eller njurar.

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

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

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

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

Biverkningarna som anges nedan har rapporterats från patienter som använt nevirapin.

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

- hudutslag

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

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

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

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

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

- plötslig och intensiv inflammation i levern (fulminant hepatit)
- läkemedelsutlöst reaktion med generella symtom (läkemedelsutlöst reaktion med fler vita blodkroppar (eosinofili) och generella symtom)

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

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

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

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Nevirapine Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen efter Utg. dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nevirapin. Varje tablett innehåller 200 mg nevirapin (som nevirapinanhydrat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallincellulosa, laktos (som monohydrat), povidon K25, natriumstärkelseglykolat (Typ A), kolloidal kiseldioxid och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vita, ovala, bikonvexa tabletter. Ena sidan är präglad med "N", en brytskåra och "200". Andra sidan är präglad med en brytskåra. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Nevirapine Teva-tabletter tillhandahålls i blisterförpackning, med 14 (kalenderförpackning), 60 eller 120 tabletter per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Ungern

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning