1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Nevirapin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis hellgelbe, kapselförmige, bikonvexe Tabletten, mit einer Prägung „H“ auf einer und „7“ auf der anderen Seite und mit einer beidseitigen Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nevirapin-Hormosan wird angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters (siehe Abschnitt 4.2).

Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern.
Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin-Hormosan gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nevirapin-Hormosan ist von Ärzten zu verordnen, die mit der Behandlung der HIV-Infektion Erfahrung haben.

Dosierung

Patienten ab 16 Jahren
Für Nevirapin-Hormosan wird folgende Dosis empfohlen: 1 x täglich 1 Tablette zu 200 mg während der ersten 14 Tage (diese Einleitungsphase sollte beachtet werden, da dadurch die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlag verringert wird), gefolgt von 2 x täglich 1 Tablette zu 200 mg, in Kombination mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen.

Wird innerhalb von 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerkt, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient die vergessene Dosis so bald wie möglich einnehmen. Wenn eine Dosis vergessen wird und dies mehr als 8 Stunden später bemerkt wird, sollte der Patient nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

Empfehlungen zur Dosisanpassung
Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase, in der 200 mg/Tag angewendet werden, ein Hautausschlag auftritt, darf die Nevirapin-Hormosan-Dosis erst erhöht werden, wenn sich der Hautausschlag vollständig zurückgebildet hat. Isoliert auftretender Hautausschlag ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenzentwicklung eine Behandlungsalternative gesucht werden.

Patienten, die die Nevirapin-Therapie länger als 7 Tage unterbrechen, nehmen die Behandlung gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema unter Einhaltung der 14-tägigen Einleitungsphase wieder auf.

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Nevirapin-Hormosan erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten
Nevirapin wurde an Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse benötigen, wird eine zusätzliche Nevirapin-Dosis zu 200 mg nach jeder Dialysebehandlung empfohlen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 20 ml/min benötigen keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Nevirapin darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten sind gemäß dem vorstehend beschriebenen Dosierschema auch geeignet für größere Kinder und insbesondere Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m^2 entsprechend der Mosteller-Formel. Für Kinder dieser Altersgruppe mit einem Körpergewicht unter 50 kg oder einer Körperoberfläche unter 1,25 m^2 steht eine Suspension zum Einnehmen im Handel zur Verfügung; diese erlaubt die Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche (siehe entsprechende „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“).

Kinder unter 3 Jahren
Für Patienten unter 3 Jahren und für alle anderen Altersgruppen steht im Handel eine unverzögert freisetzende Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (siehe entsprechende „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels").

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Nevirapin-Hormosan kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wiederaufnahme der Einnahme bei Patienten, bei denen die Behandlung wegen schweren Hautausschlages, Hautausschlages zusammen mit anderen körperlichen Symptomen, Überempfindlichkeitsreaktionen oder klinisch manifester Hepatitis in Zusammenhang mit Nevirapin abgebrochen wurde.

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh C) oder vorbestehenden Serumspiegeln von Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) von mehr als dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs, wenn sich die Ausgangswerte von AST/ALT unter dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs stabilisiert haben.

Wiederaufnahme der Einnahme bei Patienten, deren AST- oder ALT-Serumspiegel während einer Nevirapin-Behandlung mehr als das 5fache der Obergrenze des Normalbereichs aufwies und bei denen nach erneuter Gabe von Nevirapin wieder von der Norm abweichende Leberfunktionswerte auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da das Risiko reduzierter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nevirapin-Hormosan besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nevirapin-Hormosan sollte ausschließlich zusammen mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).
Nevirapin-Hormosan darf nicht als alleiniger antiretroviraler Wirkstoff angewendet werden, da die Monotherapie mit jedem antiretroviralen Arzneimittel erwiesenermaßen zu viraler Resistenz führt.

Die ersten 18 Wochen einer Behandlung mit Nevirapin sind ein kritischer Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung der Patienten erforderlich ist, um das potentielle Auftreten von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Auswirkungen auf die Haut (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN]) und schwerwiegender Hepatitis bzw. Leberversagen frühzeitig zu entdecken. Das größte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf Leber und Haut besteht in den ersten 6 Wochen der Therapie. Das Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse besteht jedoch auch über diesen Zeitraum hinaus und die Überwachung sollte in kurzen Intervallen fortgesetzt werden. Bei Frauen und Patienten mit höheren CD4+-Zellzahlen (> 250 Zellen/mm^3 bei erwachsenen Frauen und > 400 Zellen/mm^3 bei erwachsenen Männern) zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen, wenn bei ihnen zu Behandlungsbeginn im Plasma ≥ 50 HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind. Da schwerwiegende, lebensbedrohliche Leberschädigungen sowohl in kontrollierten als auch in nicht kontrollierten Studien überwiegend bei Patienten mit einer HIV-1-Viruslast im Plasma ≥ 50 Kopien/ml beobachtet wurden, sollte eine Behandlung mit Nevirapin bei erwachsenen Frauen mit einer CD4+-Zellzahl > 250 Zellen/ mm^3 oder bei erwachsenen Männern mit einer CD4+-Zellzahl > 400 Zellen/ mm^3 und nachweisbarer HIV-1-RNA nur dann begonnen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.
In einigen Fällen schritt die Schädigung der Leber trotz abgebrochener Behandlung weiter voran. Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis, schwerwiegende Hauterscheinungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, müssen Nevirapin absetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Nevirapin darf nach schwerwiegenden Wirkungen auf Leber oder Haut oder nach Überempfindlichkeitsreaktionen nicht wieder eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosierung, insbesondere die 14-tägige Einleitungsphase, muss strikt eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf die Haut

Schwere und lebensbedrohliche Auswirkungen auf die Haut, einschließlich letaler Verläufe, sind hauptsächlich während der ersten 6 Wochen der Behandlung mit Nevirapin vorgekommen. Dazu gehörten Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse und Überempfindlichkeitsreaktionen, deren Charakteristika Hautausschlag, Beeinträchtigung der körperlichen Verfassung und Beteiligung der inneren Organe waren. Die Patienten müssen während der ersten 18 Behandlungswochen intensiv überwacht werden, insbesondere sind sie engmaschig auf das Auftreten eines isolierten Hautausschlages hin zu kontrollieren. Nevirapin muss bei allen Patienten dauerhaft abgesetzt werden, bei denen ein schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag in Verbindung mit körperlichen Symptomen (wie Fieber, Blasenbildung, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödemen, Myalgie, Arthralgie oder allgemeinem Unwohlsein), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse, auftritt. Nevirapin muss bei allen Patienten dauerhaft abgesetzt werden, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion (Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen sowie Beteiligung innerer Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert) auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Nevirapin-Hormosan in höheren als den empfohlenen Dosierungen kann Häufigkeit und Schweregrad der Auswirkungen auf die Haut, wie des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxisch epidermalen Nekrolyse, steigern.

Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer Nevirapin-Anwendung Haut- und/oder Leberreaktionen auftraten, beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Prednison (40 mg/Tag in den ersten 14 Tagen der Behandlung mit Nevirapin-Hormosan) hat nachgewiesenermaßen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von durch Nevirapin ausgelösten Hautausschlägen nicht verringert und kann zu einem in Häufigkeit und Schweregrad verstärkten Auftreten von Hautausschlägen während der ersten 6 Wochen der Nevirapin-Therapie führen.

Einige Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Auswirkungen auf die Haut sind identifiziert worden; zu diesen gehören die Nichtbeachtung der anfänglichen Tagesdosis von 200 mg während der Einleitungsphase und große Verzögerungen zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des behandelnden Arztes. Frauen scheinen gegenüber Männern ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hautausschlägen zu haben, egal ob sie eine Nevirapin-Behandlung erhalten oder mit einem nicht Nevirapin-haltigen Regime behandelt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine wesentliche toxische Reaktion auf Nevirapin im Hautausschlag besteht. Sie sollten dazu angehalten werden, den behandelnden Arzt unverzüglich über jeden auftretenden Hautausschlag zu informieren und jede Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des Arztes zu vermeiden. Die Mehrheit der in Verbindung mit Nevirapin stehenden Hautausschläge tritt in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Daher müssen die Patienten während dieser Zeit sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Hautausschlägen überwacht werden. Den Patienten muss erklärt werden, dass, wenn ein Hautausschlag während der zweiwöchigen Einleitungsphase auftritt, eine Dosissteigerung so lange nicht erfolgen darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenzentwicklung eine Behandlungsalternative gesucht werden.

Jeder Patient, bei dem ein schwerer Hautausschlag oder ein Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Blasenbildung, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Myalgie, Arthralgie oder allgemeinem Unwohlsein auftritt, sollte das Arzneimittel absetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Bei diesen Patienten darf die Behandlung mit Nevirapin nicht wieder aufgenommen werden.

Falls Patienten mit einem Verdacht auf Nevirapin-assoziierten Hautausschlag vorstellig werden, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer mäßigen bis schwerwiegenden Erhöhung der Leberwerte (AST oder ALT über dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs) sollte die Behandlung mit Nevirapin dauerhaft beendet werden.

Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion (Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Myalgie, Arthralgie und Lymphadenopathie sowie Beteiligung innerer Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert) auftritt, muss Nevirapin auf Dauer abgesetzt werden und darf nicht wieder eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen auf die Leber

Bei mit Nevirapin behandelten Patienten ist es zu schwerwiegender, lebensbedrohlicher Leberschädigung, einschließlich letal verlaufener akuter Lebernekrose, gekommen. Die ersten 18 Wochen der Behandlung sind ein kritischer Zeitabschnitt, der eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert. Das Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen ist in den ersten 6 Wochen der Behandlung am größten. Jedoch ist auch über diesen Zeitraum hinaus mit einem gewissen Risiko zu rechnen, so dass die Überwachung während der Behandlung in engen Intervallen fortgesetzt werden sollte.

Rhabdomyolyse wurde bei Patienten beobachtet, bei denen in Zusammenhang mit einer Nevirapin-Anwendung Haut- und/oder Leberreaktionen auftraten.

Erhöhte Werte der Serumspiegel von AST oder ALT über dem 2,5fachen der Obergrenze des Normalbereichs und/oder eine Co-Infektion mit Hepatitis (Typ B und/oder C) zu Beginn einer antiretroviralen Therapie sind mit einem größeren Risiko hepatischer Nebenwirkungen während einer antiretroviralen Therapie im Allgemeinen, einschließlich eines Nevirapin-haltigen Regimes, verbunden.

Bei Frauen und bei nicht vorbehandelten Patienten mit höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen. Frauen unterliegen einem 3fach höheren Risiko als Männer für die Entwicklung von symptomatischen, oft mit Hautausschlag einhergehenden hepatischen Ereignissen (5,8% versus 2,2%). Auch bei nicht vorbehandelten Patienten mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht, unabhängig vom Geschlecht, ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen bei Behandlung mit Nevirapin. In einer retrospektiven Übersicht von Patienten zumeist mit einer HIV-1-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml im Plasma hatten Frauen mit CD4+-Zellzahlen > 250 Zellen/mm^3 ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm^3 lag (11% versus 0,9%). Ein erhöhtes Risiko wurde auch bei Männern mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma beobachtet, deren CD4+-Zellzahl > 400 Zellen/mm^3 betrug (6,3% versus 1,2% bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm^3). Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-1 RNA im Plasma (d. h. < 50 Kopien/ml) wurde dieses, auf CD4+-Schwellenwerten basierende, erhöhte Toxizitätsrisiko nicht festgestellt.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass unerwünschte hepatische Ereignisse wesentliche toxische Reaktionen auf Nevirapin darstellen und deswegen eine engmaschige Überwachung während der ersten 18 Wochen erforderlich ist. Sie sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen, die auf Hepatitis hindeuten, Nevirapin abzusetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung, einschließlich Leberfunktionstests, zu unterziehen.

Überwachung von Leberfunktionswerten
Untersuchungen zur klinischen Chemie, einschließlich Leberfunktionstests, sollten vor Beginn der Nevirapin-Therapie sowie in angemessenen Abständen während der Therapie durchgeführt werden.

Unter Nevirapin wurden erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, in einigen Fällen bereits während der ersten Behandlungswochen.

Asymptomatische Anstiege von Leberenzymkonzentrationen werden häufig beschrieben und stellen nicht in jedem Fall eine Gegenanzeige für Nevirapin dar. Asymptomatische γ-GT-Konzentrationsanstiege sind keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung.
Die Überprüfung der Leberfunktion sollte während der ersten 2 Behandlungsmonate alle 2 Wochen, außerdem im 3. Behandlungsmonat und danach regelmäßig vorgenommen werden. Ferner sollte eine Überprüfung der Leberfunktion durchgeführt werden, wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf Hepatitis und/oder Überempfindlichkeit hindeuten.

Wenn die Serumspiegel von AST oder ALT vor oder während der Therapie mehr als das 2,5fache der Obergrenze des Normalbereichs betragen, sollte anlässlich der regelmäßigen Kontrollbesuche häufiger eine Überprüfung der Leberfunktion erfolgen. Nevirapin darf bei Patienten mit AST oder ALT über dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs so lange nicht angewendet werden, bis sich die Ausgangswerte von AST/ALT unterhalb des 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs stabilisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Ärzte und Patienten sollten sorgfältig auf frühe Anzeichen einer Hepatitis wie Anorexie, Nausea, Ikterus, Bilirubinurie, acholische Stühle, Vergrößerung oder Empfindlichkeit der Leber achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend den Arzt aufzusuchen, wenn diese Symptome auftreten.

Wenn die Serumspiegel von AST oder ALT während der Therapie auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen, muss Nevirapin sofort abgesetzt werden. Sinken die Serumspiegel von AST oder ALT auf die Ausgangswerte zurück und weist der Patient weder klinische Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis noch Hautausschläge, konstitutionelle Symptome oder andere Befunde, die auf eine gestörte Organfunktion hindeuten, auf, besteht im Einzelfall die Möglichkeit, die Nevirapin-Behandlung mit der Anfangsdosis von 200 mg/Tag für die ersten 14 Tage und anschließend mit 400 mg/Tag fortzusetzen. In solchen Fällen ist eine häufigere Überprüfung der Leberfunktionswerte erforderlich. Wenn erneut von der Norm abweichende Leberfunktionswerte auftreten, ist Nevirapin dauerhaft abzusetzen.

Tritt eine klinisch manifeste Hepatitis auf, die sich durch Anorexie, Nausea, Erbrechen, Ikterus zusammen mit Laborbefunden wie mäßig oder stark veränderten Leberfunktionswerten (abgesehen von γ-Glutamyltransferase [γ-GT, GGT]) zeigt, muss die Nevirapin-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Nevirapin darf Patienten, bei denen die Behandlung wegen klinisch manifester Nevirapin-bedingter Hepatitis abgebrochen wurde, nicht erneut gegeben werden.

Lebererkrankungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nevirapin bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen. Nevirapin darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund pharmakokinetischer Untersuchungsergebnisse sollte Nevirapin bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Auswirkungen auf die Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B und C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Weitere Warnhinweise
Postexpositionelle Prophylaxe: Von schwerwiegender Leberschädigung einschließlich Leberversagen mit Erfordernis einer Transplantation ist in einzelnen Fällen nicht HIV-1-infizierter Patienten berichtet worden, die mehrere Dosen Nevirapin im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Nevirapin zur PEP, insbesondere auch hinsichtlich der Behandlungsdauer, gibt es keine gezielte Studie und deshalb wird nachdrücklich von einer derartigen Verwendung abgeraten.

Eine Kombinationstherapie mit Nevirapin führt nicht zu einer Heilung der HIV-1-Infektion. Bei den Patienten können weiterhin Krankheiten, die bei einer fortgeschrittenen HIV-1-Infektion zu beobachten sind, auftreten, z. B. opportunistische Infektionen.

Hormonale Verhütungsmittel außer Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA) dürfen von Frauen, die Nevirapin-Hormosan einnehmen, nicht als einzige Verhütungsmittel verwendet werden, da Nevirapin eventuell die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel senken kann. Deswegen und um das Risiko einer HIV-Übertragung zu vermindern, werden mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) empfohlen. Wird neben der Behandlung mit Nevirapin eine postmenopausale Hormontherapie angewendet, ist deren therapeutische Wirkung zu überwachen.

Gewicht und metabolische Parameter:
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftre-

ten. Diese Veränderungen können teilweise mit der Behandlung der Erkrankung und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Lipide erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Nevirapin mit einem Anstieg des HDL-Cholesterins und einer generellen Verbesserung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Zusammenhang. Aufgrund fehlender spezifischer Studien ist die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse bisher jedoch noch nicht bekannt. Außerdem wurde für Nevirapin keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-1-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Aufgrund der vorhandenen pharmakokinetischen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin nicht empfohlen. Außerdem wird die gleichzeitige Anwendung der folgenden Wirkstoffe mit Nevirapin-Hormosan nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Fosamprenavir (sofern nicht gleichzeitig mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet) (siehe auch Abschnitt 4.5).

Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei Kindern und Jugendlichen, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nevirapin ist ein Induktor von CYP3A und möglicherweise auch von CYP2B6, mit einer maximalen Induktion innerhalb von 2-4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Mehrfachgaben.

Arzneimittel, die diesen Stoffwechselweg nutzen, können verringerte Plasmaspiegel aufweisen, wenn sie zusammen mit Nevirapin angewendet werden. Daher wird die sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit von gemeinsam mit Nevirapin angewendeten Arzneimitteln, die der P450-Metabolisierung unterliegen, empfohlen.

Die Resorption von Nevirapin wird durch Nahrungsmittel, Antazida oder Arzneimittel, die mit einem alkalischen Puffer formuliert sind, nicht beeinträchtigt.

Die Daten zu Wechselwirkungen werden als geometrisches Mittel mit einem 90%igen Konfidenz-Intervall (90% KI) angegeben, wenn diese Daten verfügbar sind. n.b. = nicht bestimmt, ↑ = erhöht, ↓ = verringert, ↔ = keine Auswirkung.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
NRTIs		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C_{min} n.b. Didanosin C_{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Emtricitabin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Abacavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C_{min} n.b. Stavudin C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{min} n.b. Zidovudin C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei Kindern und Jugendlichen, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	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)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Nevirapin (siehe Abschnitt 4.4) wird wegen der additiven Toxizität und des fehlenden Nutzens hinsichtlich der Wirksamkeit beider NNRTIs gegenüber einem NNRTI alleine nicht empfohlen (Ergebnisse der 2NN-Studie siehe Abschnitt 5.1).
Etravirin	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Nevirapin kann zu einer signifikaten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Etravirin und einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60)	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Nevirapin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

	Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	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 und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	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)	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Nevirapin wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	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 und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	Erwachsene Patienten: 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)	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Nevirapin empfohlen. Eine Dosisanpassung von Nevi-rapin ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m2 2 x täglich	Kinder und Jugendliche: 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)	Bei Kindern ist eine Dosis-steigerung von Lopinavir / Ritonavir auf 300/75 mg/m^2 Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Nevirapin angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	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: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelatinekapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die begrenzten Daten aus einer Phase-IIa-Studie an HIV-infizierten Patienten zeigten einen klinisch nicht signifikanten Abfall von Tipranavir Cmin um 20%.	Tipranavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

ENTRY-INHIBITOREN		
Enfuvirtid	Aufgrund des Stoffwechselweges werden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enfuvirtid und Nevirapin erwartet.	Enfuvirtid und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} n.b. Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Nevirapin führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und Nevirapin in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 verglichen mit historischen Kontrollen	Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den *Mycobacteriumavium-intracellulare*-Komplex hat, kann auch die Gesamtaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich	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-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Im Vergleich mit historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9%) berichtet.	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Nevirapin gesehen. Rifabutin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Jedoch kann es wegen der hohen interindividuellen Variabilität bei einigen Patienten zu einem beträchtlichen Anstieg der Rifabutin-Konzentration und einem daraus resul-tierenden erhöhten Risiko einer Rifabutin-Toxizität kommen. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen.
Rifampicin 600 mg 1 x täglich	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} n.b. Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose

	Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 verglichen mit historischen Daten	infizierte Patienten behandeln müssen und eine Nevirapin enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑100% verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel sollte diese wegen der höheren Nevirapin-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} n.b. Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑ 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen	Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Nevirapin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
VIROSTATIKA BEI CHRONISCHER HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von *in-vitro*-Studien zeigten, dass Nevirapin durch Adefovir schwach antagonisiert wird (siehe Abschnitt 5.1). Dies wurde in klinischen Studien nicht bestätigt; mit einer verminderten Wirksamkeit ist daher nicht zu rechnen. Adefovir beeinflusste keine der üblichen CYP-Isoformen, die bekanntermaßen am menschlichen Arzneimittel-Metabolismus beteiligt sind, und wird renal ausgeschieden. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Adefovir und Nevirapin-Hormosan können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Entecavir	Entecavir ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme. Aufgrund des Stoffwechselweges von Entecavir, werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Entecavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Interferone (pegylierte Interferone alfa-2a und alfa-2b)	Interferone haben keine bekannte Wirkung auf CYP 3A4 oder 2B6. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Interferone und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von *in-vitro*-Studien zeigten, dass Nevirapin durch Ribavirin schwach antagonisiert wird (siehe Abschnitt 5.1). Dies wurde in klinischen Studien nicht bestätigt; mit einer verminderter Wirksamkeit wird ist daher nicht zu rechnen. Ribavirin hemmt nicht die Cytochrom-P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Ribavirin Leberenzyme induziert. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Ribavirin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Telbivudin	Telbivudin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Telbivudin, werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Telbivudin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

ANTAZIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Es wurde keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet. Nevirapin C_{min} ↑ 1,07	Cimetidin und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTITHROMBOTIKA		
Warfarin	Die Interaktion zwischen Nevirapin und dem Antithrombotikum Warfarin ist komplex. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es sowohl zur Zunahme als auch zur Abnahme der Gerinnungszeit kommen.	Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter ist erforderlich.
KONTRAZEPTIVA		
Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA) 150 mg alle 3 Monate	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{max} ↑ 1,20	Die gleichzeitige Anwendung mit Nevirapin veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} n.b. EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Frauen, die Nevirapin einnehmen, sollten keine oralen hormonellen Kontrazeptiva als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Welche Dosierungen für hormonelle Kontrazeptiva (oral oder in anderen Anwendungsformen) in Kombination mit Nevirapin hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde - mit Ausnahme der Kombination mit DMPA - nicht ermittelt.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC ↓ 1,81 (0,70-0,93) NET C_{min} n.b. NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDE		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C_{min} n.b. Methadon C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Nevirapin-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, verringert werden. Dies geht auf die Induktion von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen bzw. Transportproteinen durch Johanniskraut zurück.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht gleichzeitig mit Nevirapin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls ein Patient bereits Johanniskraut zu sich nimmt, sind Nevirapin- und möglichst auch Virenkonzentrationen zu überprüfen und die Einnahme von Johanniskraut ist abzubrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Nevirapin-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.

Weitere Angaben
Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter Nevira-

pin-Metaboliten in Anwesenheit von Dapson, Rifabutin, Rifampicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol nicht beeinträchtigt wurde. Ketoconazol und Erythromycin hemmten die Bildung dieser Metaboliten signifikant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter dürfen orale Kontrazeptiva nicht als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, weil Nevirapin die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel verringern könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft
Derzeit verfügbare Daten von Schwangeren zeigen keine zu Missbildungen führende oder den Fetus/das Neugeborene betreffende Toxizität. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. In reproduktionstoxikologischen Studien, die an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, konnten keine teratogenen Wirkungen nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Es ist Vorsicht geboten, wenn Nevirapin schwangeren Frauen verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Da Lebertoxizität bei Frauen mit einer CD4+-Zellzahl > 250 mm^3 und nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma (≥ 50 Kopien/ml) häufiger auftritt, sollte dieser Umstand bei der therapeutischen Entscheidung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es bestehen keine hinreichenden Belege dafür, dass das Fehlen eines erhöhten Toxizitätsrisikos, wie es bei vorbehandelten Frauen mit nicht nachweisbarer Viruslast (< 50 HIV-1-Kopien/ml im Plasma) und CD4+-Zellzahlen > 250 Zellen/mm^3 zu Beginn der Nevirapin-Behandlung festgestellt wurde, auch auf schwangere Frauen übertragen werden kann. In allen randomisierten Studien, die sich speziell mit diesem Thema beschäftigten, waren Schwangere von der Teilnahme ausgeschlossen, und auch in den Kohortenstudien ebenso wie in den Metaanalysen waren Schwangere zahlenmäßig unterrepräsentiert.

Stillzeit
Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten eine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass während der Nevirapin-Behandlung Nebenwirkungen wie Müdigkeit auftreten können. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die über alle Studien hinweg am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit Nevirapin in Verbindung gebracht wurden, waren Hautausschlag, allergische Reaktionen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerzen und Myalgie.

Die Erfahrungen nach Markteinführung zeigten als schwerwiegendste Nebenwirkungen Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse, schwere Hepatitis bzw. Leberversagen und arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, in Form von Hautausschlag zusammen mit anderen konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Arthralgie, Myalgie und Lymphadenopathie sowie zusätzlicher Beteiligung der inneren Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert. Die ersten 18 Behandlungswochen sind ein kritischer Zeitraum, während dessen engmaschige Überwachung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Von folgenden Nebenwirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Nevirapin in Zusammenhang stehen. Die geschätzten Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen, die aus den gesammelten Daten mehrerer klinischer Studien stammen und für die ein Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung in Betracht gezogen wurde.

Die Häufigkeit ist gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
häufig: Granulozytopenie
gelegentlich: Anämie

Erkrankungen des Immunsystems
häufig: Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria)
gelegentlich: anaphylaktische Reaktionen
selten: arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

Erkrankungen des Nervensystems
häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen
häufig: Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedrohliche Leberschädigungen) (1,9%)
gelegentlich: Gelbsucht
selten: fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
sehr häufig: Hautausschlag (12,5%)
gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,2%), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
häufig: Fieber, Müdigkeit

Untersuchungen
häufig: von der Norm abweichende Leberfunktionstests (erhöhte ALT, erhöhte Transaminasen, erhöhte AST, erhöhte γ-GT, erhöhte Leberenzymwerte, Hypertransaminasaemie)
gelegentlich: verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In Studie 1100.1090, aus der die Mehrzahl der in Zusammenhang mit Nevirapin stehenden Meldungen zu Nebenwirkungen (n = 28) stammt, kamen Granulozytopenien bei Patienten unter Plazebo häufiger vor als bei Patienten unter Nevirapin (3,3% versus 2,5%).

Anaphylaktische Reaktionen traten nach Markteinführung auf, wurden jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Die Häufigkeitsangaben wurden anhand einer statistischen Berechnung ermittelt, basierend auf der Gesamtzahl an Patienten, die Nevirapin in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien erhielten (n = 2.718).

Verringerter Phosphorwert im Blut und erhöhter Blutdruck wurden in klinischen Studien bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Emtricitabin beobachtet.

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden Nebenwirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen treten häufig in Verbindung mit anderen antiretroviralen Substanzen auf und können erwartet werden, wenn Nevirapin in Kombination mit diesen angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Nevirapin zurückzuführen sind. Selten wurde über hepatorenale Syndrome berichtet.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Haut- und Unterhautgewebe
Die häufigste klinische Nebenwirkung von Nevirapin ist Hautausschlag; in kontrollierten klinischen Studien trat ein Nevirapin-bedingter Hautausschlag bei 12,5% der Patienten unter Kombinationsbehandlung auf.

Der Hautausschlag ist in der Regel eine leicht bis mäßig ausgeprägte makulopapulöse, erythematöse Hauteruption mit oder ohne Juckreiz, die am Stamm, im Gesicht und an den Extremitäten auftritt. Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen, Angioödem und Urtikaria) wurden berichtet. Hautausschläge treten isoliert oder in Verbindung mit arzneimittelbedingten Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, in Form von Hautausschlag zusammen mit anderen konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Arthralgie, Myalgie und Lymphadenopathie sowie zusätzlicher Beteiligung der inneren Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert, auf.

Bei mit Nevirapin behandelten Patienten traten schwerwiegende und lebensbedrohliche Auswirkungen auf die Haut auf, darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN). Letale Verläufe von SJS, TEN und arzneimittelbedingten Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sind bekannt geworden. Die Mehrzahl der schwerwiegenden Haut-

ausschläge trat innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen auf; bei einigen war eine stationäre Aufnahme und bei einem Patienten eine chirurgische Intervention erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Leber und Galle
Die meisten beobachteten Veränderungen von Laborwerten sind Anstiege von Leberfunktionswerten, darunter ALT, AST, γ-GT, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase. Am häufigsten sind asymptomatische Anstiege der γ-GT-Konzentration. Von Ikterus-Fällen ist berichtet worden. Fälle von Hepatitis (schwere und lebensbedrohliche Leberschädigung, einschließlich letal verlaufener akuter Lebernekrose) sind bei mit Nevirapin behandelten Patienten festgestellt worden. Der beste Indikator für nachfolgende schwerwiegende hepatische Ereignisse waren erhöhte Leberfunktionswerte zu Beginn der Behandlung. Die ersten 18 Behandlungswochen sind ein kritischer Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Gemäß der Erfahrung mit 361 in klinischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen – von denen die Mehrzahl eine Kombinationsbehandlung mit Zidovudin und/oder Didanosin erhielten – waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit Nevirapin in Verbindung gebracht wurden, ähnlich denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Granulozytopenie wurde bei Kindern häufiger festgestellt. In einer offenen klinischen Studie (ACTG 180) trat Granulozytopenie – bewertet als in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehend – bei 5 von 37 Patienten (13,5%) auf. In ACTG 245, einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, betrug die Häufigkeit schwerer in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehender Granulozytopenien 5 von 305 Patienten (1,6%). Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder Übergangssyndrom vom Stevens-Johnson-Syndrom zu toxisch epidermaler Nekrolyse sind bei diesem Kollektiv beobachtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Nevirapin-Überdosierung ist kein Antidot bekannt. Es wurden Fälle von Überdosierungen mit Tagesdosen zwischen 800 mg und 6.000 mg über bis zu 15 Tage berichtet. Bei diesen Patienten wurden Ödeme, Erythema nodosum, Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Übelkeit, pulmonale Infiltrate, Hautausschlag, Schwindel, Erbrechen, erhöhte Transaminasen und Gewichtsverlust beobachtet. All diese Erscheinungen verschwanden nach dem Absetzen von Nevirapin.

Kinder und Jugendliche
Es wurde ein Fall einer versehentlichen massiven Überdosierung bei einem Neugeborenen berichtet. Die eingenommene Dosis überschritt die empfohlene Tagesdosis von 2 mg/kg um das 40fache. Es wurden eine leichte isolierte Neutropenie und Hyperlaktatämie beobachtet, die sich innerhalb einer Woche ohne klinische Komplikationen spontan zurückbildeten. Der Entwicklungsverlauf des Kindes war auch ein Jahr nach der Geburt unauffällig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, nichtnukleosidischer Reverser–Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AG01

Wirkmechanismus
Nevirapin ist ein NNRTI des HIV-1. Nevirapin ist ein nicht-kompetitiver Hemmer der reversen Transkriptase von HIV-1, der jedoch die Wirkung der reversen Transkriptase von HIV-2 oder der eukaryoten DNA-Polymerasen α, β, γ oder δ biologisch nicht signifikant hemmt.

Antivirale Wirkung *in vitro*
Der mediane EC_{50}-Wert (50%ige Hemmkonzentration) von Nevirapin liegt bei 63 nM gegen ein Testpanel von HIV-1-Isolaten der Gruppe M mit den Subtypen A, B, C, D, F, G und H sowie von zirkulierenden rekombinanten Formen (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG und CRF12_BF, die sich in humanembryonischen Nierenzellen 293 replizieren. Bei einem Testpanel von 2.923 klinischen HIV-1-Isolaten vorwiegend des Subtyps B betrug der mittlere EC_{50}-Wert 90 nM. Vergleichbare EC_{50}-Werte wurden bei der Messung der antiviralen Aktivität von Nevirapin in peripheren mononuklearen Blutzellen, bei von Monozyten abgeleiteten Makrophagen oder lymphoblastoiden Zelllinien erreicht. Nevirapin hatte in Zellkulturen keine antivirale Aktivität gegen Isolate von HIV-1 der Gruppe O und gegen HIV-2-Isolate.

Die Anti-HIV-1-Aktivität von Nevirapin in Kombination mit Efavirenz erwies sich *in vitro* als stark antagonistisch (siehe Abschnitt 4.5) und als additiv bis antagonistisch in Kombination mit dem Proteasehemmer Ritonavir oder dem Fusionshemmer Enfuvirtid. Nevirapin zeigte eine additive bis synergistische Anti-HIV-1-Aktivität in Kombination mit den Proteasehemmern Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir und Tipranavir sowie mit den NRTIs Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die Anti-HIV-1-Aktivität von Nevirapin wurde *in vitro* durch das Anti-HBV-Arzneimittel Adefovir und das Anti-HCV-Arzneimittel Ribavirin antagonisiert.

Resistenz
HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit (100-250fach) gegenüber Nevirapin entwickeln sich in Zellkulturen. Untersuchungen des Genotyps zeigten Mutationen des HIV-1-RT-Gens Y181C und/oder V106A in Abhängigkeit von dem eingesetzten Virusstamm und der eingesetzten Zelllinie. Die Zeit bis zum Eintreten einer Nevirapin-Resistenz blieb bei Zellkulturen unverändert, wenn zur Auswahl Nevirapin in Kombination mit mehreren anderen NNRTIs gehörte.

Die genotypische Auswertung der Isolate bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen ein virologisches Therapieversagen auftrat (n = 71) und die über 48 Wochen 1 x täglich (n = 25) oder 2 x täglich (n = 46) mit Nevirapin in Kombination mit Lamivudin und Stavudin behandelt wurden, zeigte, dass Isolate von 8/25 bzw. 23/46 Patienten eine oder mehrere der folgenden mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Substitutionen enthielten:
Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L und M230L.

Kreuzresistenz
In vitro ist eine schnelle Entwicklung von HIV-Stämmen, die kreuzresistent gegenüber NNRTIs sind, zu beobachten. Bei einem virologischen Therapieversagen mit Nevirapin ist eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz zu erwarten. Je nach den Ergebnissen der Resistenztestung kann im Anschluss ein Regime angewandt werden, das Etravirin enthält. Eine Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und entweder HIV-Proteasehemmern, HIV-Integrase-Inhibitoren oder HIV-Entry-Inhibitoren ist unwahrscheinlich, da sich die betroffenen Zielstrukturen unterscheiden. In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und den NRTIs gering, da die Moleküle verschiedene Bindungsstellen an der reversen Transkriptase haben.

Klinische Ergebnisse
Nevirapin ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Studien an bisher unbehandelten Patienten

2NN-Studie
Bei der Studie mit zwei Nicht-Nukleosiden (2NN) handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, prospektive Studie zum Vergleich der NNRTIs Nevirapin und Efavirenz sowie der Kombination beider Arzneimittel.

1.216 bisher nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1-RNA-Plasmakonzentration > 5.000 Kopien/ml zu Studienbeginn wurden 1 x täglich 400 mg Nevirapin, 2 x täglich 200 mg Nevirapin, 1 x täglich 600 mg Efavirenz oder 1 x täglich Nevirapin (400 mg) und Efavirenz (800 mg) jeweils plus Stavudin und Lamivudin zugeordnet und über 48 Wochen behandelt.
Der primäre Endpunkt (Therapieversagen) wurde definiert als ein Rückgang der HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von weniger als 1 $\log_{10}$ während der ersten 12 Wochen oder zwei aufeinanderfolgender Messungen von mehr als 50 Kopien/ml ab Woche 24 oder eine Progression der Erkrankung.
Das mediane Alter betrug 34 Jahre, ungefähr 64% der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 170 pro mm^3 in der mit Nevirapin 2 x täglich behandelten bzw. bei 190 Zellen pro mm^3 in der mit Efavirenz behandelten Gruppe. Zwischen diesen Behandlungsgruppen traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der demografischen Eigenschaften bzw. der Eigenschaften zu Studienbeginn auf.

Der vorher festgelegte Vergleich zur primären Wirksamkeit wurde zwischen Nevirapin 2 x täglich und der mit Efavirenz behandelten Therapiegruppe durchgeführt.

Die Behandlung mit Nevirapin 2 x täglich und jene mit Efavirenz zeigten keine signifikanten Unterschiede (p = 0,091) im Hinblick auf das gemessene Therapieversagen oder eines anderen Bestandteiles eines Therapieversagens, einschließlich eines virologischen Therapieversagens.

Die gleichzeitige Einnahme von Nevirapin (400 mg) und Efavirenz (800 mg) ging mit der höchsten Frequenz klinisch unerwünschter Ereignisse und der höchsten Rate an Therapieversagen (53,1%) einher. Da die Therapie mit der Kombination aus Nevirapin plus Efavirenz keine zusätzliche Wirksamkeit zeigte und mehr unerwünschte Ereignisse verursachte als die separate Anwendung mit jedem Arzneimittel, wird diese Therapie nicht empfohlen.

Bei 20% der Patienten, denen Nevirapin 2 x täglich zugeordnet war, und bei 18% der Patienten denen Efavirenz zugeordnet war, trat mindestens ein klinisch unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 auf. Bei 10 (2,6%) bzw. 2 (0,5%) der Patienten aus der mit Nevirapin 2 x täglich behandelten Gruppe bzw. aus der Efavirenz-Gruppe wurde eine klinische Hepatitis als klinisch unerwünschtes Ereignis berichtet. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag bei Nevirapin 2 x täglich bei 8,3% und bei Efavirenz bei 4,5%. Bei Patienten mit einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag der Anteil der zusätzlich mit dem Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus infizierten Personen bei 6,7% und 20,0% in der mit Nevirapin 2 x täglich behandelten Gruppe sowie bei 5,6% und 11,1% in der Efavirenz-Gruppe.

2NN-Nachbeobachtungsstudie über 3 Jahre
Hierbei handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie mit Patienten der 2NN-Studie, in der die 3-jährige antivirale Wirksamkeit von Nevirapin und Efavirenz jeweils in Kombination mit Stavudin und Lamivudin von der 49. bis zur 144. Behandlungswoche verglichen wird. Zu Studienende nach Woche 48 noch immer aktiv nachbeobachtete und im Prüfzentrum behandelte Teilnehmer der 2NN-Studie wurden gebeten, an dieser Studie mitzuwirken. Die primären Endpunkte der Studie (Prozentsatz der Patienten mit Therapieversagen) und die sekundären Endpunkte der Studie, sowie die antiretrovirale Begleitbehandlung ähnelten der ursprünglichen 2NN-Studie.

In dieser Studie wurde ein dauerhaftes Therapieansprechen auf Nevirapin über mindestens 3 Jahre nachgewiesen und die Gleichwertigkeit hinsichtlich eines Therapieversagens in einem Bereich von 10% wurde für Nevirapin 2 x täglich 200 mg und Efavirenz belegt. Sowohl die primären (p = 0,92) als auch die sekundären Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efavirenz und Nevirapin 2 x täglich 200 mg.

Studien an vorbehandelten Patienten

NEFA-Studie
Die NEFA-Studie ist eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Studie zur Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht feststellbarer Viruslast, die von einer auf einem Proteasehemmer beruhenden Therapie auf entweder Nevirapin, Efavirenz oder Abacavir umgestellt wurden.
In dieser Studie wurden 460 Erwachsene, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie mindestens einen Proteasehemmer einnahmen und deren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel über wenigstens die vorangegangenen 6 Monate bei weniger als 200 Kopien/ml lag, randomisiert auf eine Umstellung von Proteasehemmern auf Nevirapin (155 Patienten), Efavirenz (156 Patienten) oder Abacavir (149 Patienten) verteilt.

Der primäre Studienendpunkt war der Tod, die Progression zu AIDS oder ein Anstieg der HIV-1-RNA-Spiegel auf 200 Kopien/ml oder mehr.

Nach 12 Monaten betrugen die Kaplan-Meier-Schätzungen zur Wahrscheinlichkeit, mit der der Endpunkt erreicht wurde, bei der Nevirapin-Gruppe 10%, der Efavirenz-Gruppe 6% und bei der Abacavir-Gruppe 13% (p = 0,10 entsprechend einer ITT-Analyse).

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse lag in der Abacavir-Gruppe signifikant niedriger (61 Patienten oder 41%) als in der Nevirapin-Gruppe (83 Patienten oder 54%) oder der Efavirenz-Gruppe (89 Patienten oder 57%). Signifikant weniger Patienten setzten das Arzneimittel in der Abacavir-Gruppe (9 Patienten oder 6%) aufgrund unerwünschter Ereignisse ab als in der Nevirapin-Gruppe (26 Patienten oder 17%) oder in der Efavirenz-Gruppe (27 Patienten oder 17%).

Perinatale Übertragung
Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Nevirapin hinsichtlich der Prävention einer perinatalen Übertragung wurden zahlreiche Studien, insbesondere die Studie HIVNET 012, durchgeführt. Diese Studie zeigte eine signifikant verminderte Übertragung nach Anwendung einer Einzeldosis Nevirapin (13,1% [n = 310] in der Nevirapin-Gruppe, gegenüber 25,1% [n = 308] in der ultrakurzen Zidovudin-Gruppe [p = 0,00063]). Die Monotherapie mit Nevirapin wurde mit der Entwicklung einer NNRTI-Resistenz in Verbindung gebracht. Eine Einzeldosis Nevirapin kann bei Mutter oder Kind zur Verminderung der Wirksamkeit einer Nevirapin-basierten HIV-Therapie führen, wenn sie bei diesen Patienten innerhalb von 6 Monaten begonnen wird. Die Kombination anderer antiretroviraler Arzneimittel mit einer Einzeldosis Nevirapin schwächt die Resistenzentwicklung gegen Nevirapin ab. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel verfügbar sind, sollte die Einzeldosis Nevirapin (wie in international anerkannten Leitlinien empfohlen) mit zusätzlichen wirksamen antiretroviralen Arzneimitteln kombiniert werden.

Die klinische Relevanz dieser Daten bei europäischen Populationen wurde noch nicht nachgewiesen. Außerdem kann das Risiko einer Lebertoxizität bei Mutter und Kind im Falle einer Behandlung mit einer Einzeldosis Nevirapin zur Verhinderung der vertikalen Übertragung der HIV-1-Infektion nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche
Die Ergebnisse der in Südafrika über 48 Wochen durchgeführten Studie (BI 1100.1368) bestätigten für die Nevirapin-Dosierungen von 4 bzw. 7 mg/kg oder 150 mg/m^2 eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung antiretroviral unbehandelter Kinder. Bei beiden Dosis-Regimen wurde während der 48 Wochen eine deutliche Verbesserung des Anteils der CD4+-Zellen beobachtet. Ebenso erwiesen sich beide Dosis-Regime als wirksam in der Verringerung der Viruslast. In dieser Studie über 48 Wochen traten bei keinem der verwendeten Dosis-Regime unerwartete Nebenwirkungen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Nevirapin Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde eine vergleichbare Bioverfügbarkeit sowie die Austauschbarkeit bei Dosen bis zu 200 mg nachgewiesen.

Resorption
Nevirapin wird nach oraler Anwendung bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Erwachsenen gut resorbiert (> 90%). Die absolute Bioverfügbarkeit betrug bei 12 gesunden Erwachsenen nach einmaliger Anwendung einer Tablette zu 50 mg 93 ± 9% (Mittelwert ± SD) und nach einmaliger Anwendung einer oralen Lösung 91 ± 8%. Die maximalen Nevirapin-Konzentrationen im Plasma (2 ± 0,4 µg/ml; 7,5 µM) wurden innerhalb von 4 Stunden nach einmaliger Anwendung einer 200 mg-Dosis erreicht. Nach mehreren Dosen scheinen die maximalen Nevirapin-Konzentrationen in einem Dosisbereich zwischen 200 und 400 mg/Tag linear anzusteigen. Literaturdaten von 20 HIV-infizierten Patienten lassen auf ein Steady-State-Cmax von 5,74 µg/ml (5,00-7,44) und -Cmin von 3,73 µg/ml (3,20-5,08) mit einer AUC von 109,0 h x µg/ml (96,0-143,5) schließen, wenn die Patienten 2 x täglich 200 mg Nevirapin eingenommen hatten. Andere publizierte Daten unterstützen diese Schlussfolgerung. Eine langfristige Wirksamkeit scheint bei den Patienten am wahrscheinlichsten zu sein, deren minimale Nevirapin-Plasmaspiegel 3,5 µg/ml übersteigen.

Verteilung
Nevirapin ist lipophil und liegt bei physiologischem pH im Wesentlichen in nichtionisierter Form vor. Nach der intravenösen Applikation an gesunden Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (Vdss) von Nevirapin 1,21 ± 0,09 l/kg. Dies zeigt an, dass Nevirapin beim Menschen ein großes Verteilungsvolumen aufweist. Nevirapin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch

über. Es wird in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 10 µg/ml zu 60% an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis (n = 6) betrug 45 % (± 5%) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C-Nevirapin ungefähr 91,4 ± 10,5% der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin 81,3 ± 11,1%, in den Faeces 10,1 ± 1,5%). Mehr als 80% der im Urin bestimmten Radioaktivität stammte von Glucuronidkonjugaten hydroxylierter Metaboliten. Somit stellen der Cytochrom-P450-Stoffwechsel, die Glucuronidkonjugation und die renale Ausscheidung der glucuronidierten Metaboliten den Hauptstoffwechsel- und Ausscheidungsweg für Nevirapin beim Menschen dar. Nur ein kleiner Teil (< 5%) der im Urin bestimmten Radioaktivität (< 3% der Gesamtdosis) war auf die Muttersubstanz zurückzuführen. Daher spielt die renale Ausscheidung bei der Elimination der Muttersubstanz nur eine untergeordnete Rolle.

Es konnte gezeigt werden, dass Nevirapin ein Induktor der Enzyme des hepatischen Cytochrom-P450-Systems ist. Die Pharmakokinetik der Autoinduktion ist durch eine 1,5 bis 2fache Zunahme der scheinbaren Nevirapin-Clearance nach oraler Anwendung gekennzeichnet, wenn nach einer einmaligen Gabe die Behandlung mit 200 bis 400 mg täglich über 2-4 Wochen fortgesetzt wird. Die Autoinduktion führt auch zu einer entsprechenden Abnahme der terminalen Halbwertszeit von Nevirapin im Plasma von ungefähr 45 Stunden (einmalige Gabe) auf ungefähr 25 bis 30 Stunden nach mehreren Dosen (200 bis 400 mg/Tag).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik der Nevirapin-Einzeldosis wurde bei 23 Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance zwischen 80 ml/min und 50 ml/min), mittlerer (Kreatinin-Clearance zwischen 50 ml/min und 30 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), Nierenfunktionsschwächen und dialysepflichtigem Nierenleiden im Endstadium (ESRD) sowie bei 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 80 ml/min) vergleichend untersucht. Nierenfunktionsstörungen (leicht, mittel und schwer) führten zu keiner signifikanten Veränderung der Pharmakokinetik von Nevirapin. Bei den Patienten mit dialysepflichtigem ESRD ergab sich hingegen eine 43,5%ige Verringerung der Nevirapin-AUC im Verlauf einer einwöchigen Exposition. Außerdem erfolgte eine Anreicherung von Nevirapin-Hydroxymetaboliten im Plasma. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine über die Nevirapin-Therapie hinausgehende weitere Gabe von 200 mg Nevirapin nach jeder Dialyse helfen würde, die Auswirkungen der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Ansonsten sind für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 20 ml/min keine Nevirapin-Dosisanpassungen erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie im Steady-State wurde an 46 Patienten mit leichter (n = 17; Ishak Score 1-2), mäßiger (n = 20; Ishak Score 3-4) oder schwerer (n = 9; Ishak Score 5-6, 8 Patienten mit Child-Pugh A bzw. 1 Patient ohne verfügbaren Child-Pugh-Score) Leberfibrose als Maß der Leberfunktionsstörung vergleichend durchgeführt.

Die untersuchten Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie einschließlich 2 x täglich 200 mg Nevirapin für mindestens 6 Wochen bevor Proben zur Untersuchung der Pharmakokinetik entnommen wurden. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 3,4 Jahre. In dieser Studie war die pharmakokinetische Disposition bei Mehrfachgabe weder für Nevirapin noch für die fünf oxidativen Metaboliten verändert.

Trotzdem hatten ungefähr 15% dieser Patienten mit Leberfibrose eine Nevirapin-Talkonzentration über 9.000 ng/ml (2faches des üblichen mittleren Talwertes). Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Arzneimittel-induzierten Toxizität untersucht werden.

In einer pharmakokinetischen Studie an HIV-negativen Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), in der 200 mg Nevirapin als Einzeldosis angewendet wurden, war bei einem Child-Pugh B Patienten mit Aszites ein signifikanter Anstieg der AUC von Nevirapin zu beobachten. Dies weist darauf hin, dass bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion und Aszites ein Risiko einer Nevirapin-Akkumulation im systemischen Kreislauf vorliegt. Da eine Mehrfachgabe von Nevirapin den substanzeigenen Metabolismus induziert, wird durch die Einzeldosisstudie der Einfluss der Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik bei Mehrfachgabe nicht widergespiegelt (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlecht und ältere Patienten

In der multinationalen 2NN-Studie wurde eine Substudie zur Pharmakokinetik an 1.077 Patienten (davon 391 Frauen) durchgeführt. Weibliche Patienten zeigen eine um 13,8% geringere Nevirapin-Clearance als männliche Patienten. Dieser Unterschied wird als klinisch nicht relevant angesehen. Da weder das Körpergewicht noch der Body-Mass-Index (BMI) einen Einfluss auf die Nevirapin-Clearance zeigten, lässt sich der geschlechtsspezifische Effekt nicht durch die Körpergröße erklären. Die Pharmakokinetik von Nevirapin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen scheint weder vom Alter (in einem Bereich von 19-68 Jahren) noch der ethnischen Zugehörigkeit (kaukasisch, negroid oder hispanoamerikanisch) abhängig. Nevirapin ist nicht speziell an Patienten über 65 Jahre erprobt worden.

Kinder und Jugendliche
Die Daten zur Pharmakokinetik von Nevirapin stammen aus zwei größeren Quellen: einer in Südafrika durchgeführten Studie über 48 Wochen (BI 1100.1368) an insgesamt 123 HIV-1-positiven, antiretroviral unbehandelten Kindern im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren und einer konsolidierten Analyse von fünf Studien der Paediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG), in die 495 Patienten im Alter von 14 Tagen bis 19 Jahren eingeschlossen wurden.

Die pharmakokinetischen Daten von 33 Patienten (im Alter von 0,77-13,7 Jahren) aus der Gruppe mit engmaschiger Probennahme zeigten mit Zunahme des Alters - entsprechend der Zunahme der Körperoberfläche - eine Erhöhung der Nevirapin-Clearance. Bei einer Nevirapin-Dosierung von 2 x täglich 150 mg/m^2 (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m^2) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4-6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiter waren die beobachteten Nevirapin-Talkonzentrationen bei beiden Dosierungsmethoden vergleichbar.

Die konsolidierte Analyse der Protokolle 245, 356, 366, 377 und 403 der Paediatric AIDS Clinical Trial Group erlaubt die Evaluierung der Daten der in diesen PACTG-Studien eingeschlossenen Kinder unter 3 Monaten (n = 17). Die beobachteten Plasmakonzentrationen von Nevirapin lagen innerhalb des bei erwachsenen Patienten und der übrigen pädiatrischen Population beobachteten Bereichs, zeigten jedoch - insbesondere im 2. Lebensmonat - eine größere interindividuelle Variabilität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Karzinogenitätsstudien induziert Nevirapin Lebertumoren bei Ratten und Mäusen. Diese Befunde sind höchstwahrscheinlich auf die starke Leberenzym-Induktion von Nevirapin und nicht auf einen genotoxischen Wirkmechanismus zurückzuführen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Maisstärke
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Blisterpackungen mit 14, 60 und 120 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

88547.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.02.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig