1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevirapin-Hormosan 400 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin (wasserfrei).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält 375 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis cremefarben oval geformt, ca. 9,3 × 19,2 mm, bikonvexe Tabletten mit „H“ auf der einen Seite und „N1“ auf der anderen Seite. Die Retardtablette darf nicht geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nevirapin wird angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine Nevirapin-Therapie beginnen, sind die Retardtabletten nicht für die 14-tägige Einleitungsphase geeignet. Hierfür sollten andere Nevirapin-Darreichungsformen, wie die unverzögert freisetzenden Nevirapin-Tabletten oder Nevirapin Suspension zum Einnehmen, angewendet werden (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 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

Erwachsene
Patienten, bei denen eine Nevirapin-Therapie eingeleitet wird, wird während der ersten 14 Tage die Einnahme von 1 × täglich 1 Tablette zu 200 mg unverzögert freisetzendes Nevirapin empfohlen (Diese Einleitungsphase muss eingehalten werden, da sich herausgestellt hat, dass auf diese Weise weniger häufig Hautausschlag auftritt.). Darauf folgt dann 1 × täglich 1 Retardtablette zu 400 mg in Kombination mit mindestens zwei weiteren antiretroviralen Substanzen.

Patienten, die bereits ein Behandlungsschema mit 2 × täglicher Einnahme von unverzögert freisetzendem Nevirapin befolgen
Patienten, die bereits ein Behandlungsschema mit 2 × täglicher Einnahme von unverzögert freisetzendem Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen befolgen, können ohne Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin auf Nevirapin-Hormosan 400 mg Retardtabletten 1 × täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen umgestellt werden.

Nevirapin-Hormosan sollte mit mindestens zwei weiteren antiretroviralen Substanzen kombiniert werden. Für die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sind die Dosisempfehlungen der Hersteller zu befolgen.

Wird innerhalb von 12 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 12 Stunden später bemerkt wird, sollte der Patient nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche
Entsprechend den Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche können Nevirapin-Hormosan 400 mg Retardtabletten auch von Kindern gemäß dem Dosierungsschema für Erwachsene eingenommen werden, wenn sie

- mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen oder
- jünger als 8 Jahre sind und mindestens 25 kg wiegen oder
- eine Körperoberfläche von mindestens 1,17 m^2 (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) haben.

Kinder unter 3 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nevirapin Retardtabletten bei Kindern unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder unter 3 Jahren und für alle anderen Alters-, Gewichts- und Körperoberflächegruppen steht eine unverzögert freisetzende Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (siehe entsprechende „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“).

Empfehlungen zur Dosisanpassung

Die Tagesgesamtdosis darf bei keinem Patienten und zu keinem Zeitpunkt während der Behandlung 400 mg überschreiten. Die Patienten sollen angewiesen werden, Nevirapin-Hormosan täglich wie vorgeschrieben einzunehmen.

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase mit 200 mg/Tag ein Hautausschlag auftritt, darf die Behandlung mit Nevirapin-Hormosan Retardtabletten erst begonnen werden, wenn sich der Hautausschlag vollständig zurückgebildet hat. Isoliert auftretender Hautausschlag ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Das Dosierungsschema während der Einleitungsphase mit 1 × täglich 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin 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 mit unverzögert freisetzendem Nevirapin 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
Bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse benötigen, wird eine zusätzliche Dosis von unverzögert freisetzendem Nevirapin zu 200 mg nach jeder Dialysebehandlung empfohlen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 20 ml/min benötigen keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2). Bei Kindern und Jugendlichen mit beeinträchtigter Nierenfunktion, die eine Dialyse benötigen, wird nach jeder Dialyse eine zusätzliche halbe Tagesdosis von Nevirapin Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Nevirapin Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht untersucht, deshalb sollte unverzögert freisetzendes Nevirapin angewendet werden.

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). Nevirapin Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht, deshalb sollte unverzögert freisetzendes Nevirapin angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten 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 besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nevirapin sollte ausschließlich zusammen mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nevirapin 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/mm³ bei erwachsenen Frauen und > 400 Zellen/mm³ 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/mm³ oder bei erwachsenen Männern mit einer CD4+-Zellzahl > 400 Zellen/mm³ 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 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 unverzögert freisetzendem Nevirapin) 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 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 14-tägigen Einleitungsphase auftritt, mit der Einnahme von Nevirapin-Hormosan Retardtabletten so lange nicht begonnen werden darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 × täglich unverzögert freisetzendem Nevirapin zu 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. In einer retrospektiven Analyse gepoolter klinischer Studien mit unverzögert freisetzendem Nevirapin, unterlagen Frauen 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 bestand, unabhängig vom Geschlecht, ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse bei Behandlung mit Nevirapin. Von Patienten mit zumeist 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 Wirkungen 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.

Bei Patienten, die bereits 2 × täglich unverzögert freisetzendes Nevirapin erhalten und die auf Nevirapin-Hormosan Retardtabletten umgestellt werden, ist keine Änderung der regelmäßigen Kontrollen erforderlich.

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 unverzögert freisetzendem Nevirapin für die ersten 14 Tage und anschließend mit Nevirapin-Hormosan 400 mg Retardtabletten/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 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 Blutglukosewerte auftreten. 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 Blutglukosewerte 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 Blutglukosewerte 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 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 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.

Lactose: Nevirapin-Hormosan Retardtabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 375 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nevirapin-Hormosan nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Daten wurden nach der Einnahme von unverzögert freisetzenden Nevirapin Tabletten gewonnen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie auf alle Darreichungsformen anwendbar sind.

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 Konfidenzintervall (90 % KI) angegeben, wenn diese Daten verfügbar sind. n. b. = nicht bestimmt, ↑ = erhöht, ↓ = verringert, ↔ = keine Auswirkung.

Siehe Tabelle auf Seite 5 und folgende

Weitere Angaben

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
NRTIs		
Didanosin 100 – 150 mg 2 × 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.	Nevirapin und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Nevirapin und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 × 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 × 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 × 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 × 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 × 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 (bezüglich der Ergebnisse der 2NN-Studie, siehe Abschnitt 5.1 Nevirapin Formulierungen mit unverzögerter Freisetzung).
Etravirin	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Nevirapin kann zu einer signifikanten 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 × täglich 400/100 mg 1 × täglich	Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg: 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) Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg: Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65 – 1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27 – 0,60) 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)	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Nevirapin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
PROTEASEHEMMER		
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 × 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 × 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 × 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 × 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 × täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Nevirapin empfohlen. Eine Dosisanpassung von Nevirapin ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m² 2 × 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 Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m² Körperoberfläche 2 × 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 × 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 × 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 C_{min} 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 × 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.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
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 Nevirapin und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 × 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 × 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 *Mycobacterium-avium-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 × 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 resultierenden erhöhten Risiko einer Rifabutin-Toxizität kommen. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen.
Rifampicin 600 mg 1 × täglich	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96 – 1,28) Rifampicin C_{min} n.b. Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91 – 1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 verglichen mit historischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose 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 × 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 × 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 × 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).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE 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 können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Entecavir	Entecavir ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP 450)-Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Entecavir werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Entecavir und Nevirapin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Interferone (pegyliertes Interferon alfa-2a und alfa-2b)	Interferone haben keine bekannte Wirkung auf CYP3A4 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 verminderten Wirksamkeit 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 (CYP 450)-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 × täglich	NET AUC ↓ 0,81 (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.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
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 ist die Einnahme von Johanniskraut 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.

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 in den klinischen Studien 1100.1486 (VERxVE) am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit Nevirapin Retardtabletten bei bisher unbehandelten Patienten (einschließlich der Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin) in Verbindung gebracht wurden, waren Hautausschlag, Übelkeit, abnormer Leberfunktionstest, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hepatitis, Bauchschmerzen, Durchfall und Fieber. Es wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen für Nevirapin Retardtabletten beobachtet, die nicht bereits für die unverzögert freisetzenden Nevirapin Tabletten und Nevirapin Suspension zum Einnehmen identifiziert wurden.

Die Erfahrungen nach Markteinführung von Nevirapin 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 Retardtabletten in Zusammenhang stehen. Die nachfolgenden Angaben zur Häufigkeit basieren auf den Rohdaten zur Nebenwirkungsinzidenz, die in den Behandlungsgruppen mit unverzögert freisetzendem Nevirapin (Einleitungsphase, Tabelle 1) und Nevirapin Retardtabletten (randomisierte Phase/Erhaltungsphase, Tabelle 2) der klinischen Studie 1100.1486, in der 1.068 Patienten Nevirapin und eine Therapie mit Tenofovir/Emtricitabin erhielten, beobachtet wurde.

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

Tabelle 1: Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin

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

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

Erkrankungen des Nervensystems
häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö
gelegentlich: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen
gelegentlich: Gelbsucht, fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)
selten: Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedrohliche Leberschädigungen) (0,09 %)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
häufig: Hautausschlag (6,7 %)
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
gelegentlich: von der Norm abweichende Leberfunktionstests (erhöhte ALT, erhöhte Transaminasen, erhöhte AST, erhöhte γ-GT, erhöhte Leberenzymwerte, Hypertransaminasämie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Tabelle 2: Erhaltungsphase mit Nevirapin Retardtabletten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
gelegentlich: Anämie, Granulozytopenie

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

Erkrankungen des Nervensystems
häufig: Kopfschmerzen

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

Leber- und Gallenerkrankungen
häufig: Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedrohliche Leberschädigungen) (1,6 %)
gelegentlich: Gelbsucht, fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
häufig: Hautausschlag (5,7 %)
gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)

(0,6 %), Angioödem, Urtikaria

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
häufig: Müdigkeit
gelegentlich: Fieber

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen zeigten sich in anderen Nevirapin-Studien oder nach Markteinführung, wurden jedoch nicht in der randomisierten, kontrollierten Studie 1100.1486 beobachtet.

Da Granulozytopenie, arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, anaphylaktische Reaktionen, Gelbsucht, fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang), Urtikaria, verringerter Phosphorwert im Blut und erhöhter Blutdruck während der Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin nicht in Studie 1100.1486 beobachtet wurden, wurde die Häufigkeitskategorie anhand statistischer Berechnungen basierend auf der Gesamtanzahl der Patienten ermittelt, die während der Einleitungsphase der randomisierten kontrollierten klinischen Studie 1100.1486 unverzögert freisetzendes Nevirapin erhielten (n = 1.068).

Dementsprechend, da Anämie, Granulozytopenie, anaphylaktische Reaktionen, Gelbsucht, Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang), Angioödem, verringerter Phosphorwert im Blut und erhöhter Blutdruck während der Erhaltungsphase mit Nevirapin Retardtabletten in Studie 1100.1486 nicht beobachtet wurden, wurde die Häufigkeitskategorie anhand statistischer Berechnungen basierend auf der Gesamtanzahl der Patienten ermittelt, die während der Erhaltungsphase der randomisierten kontrollierten klinischen Studie 1100.1486 Nevirapin Retardtabletten erhielten (n = 505).

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte 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. 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 (einschließlich 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 Hautausschläge 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).

In der Studie 1100.1486 (VERxVE) erhielten zuvor nicht antiretroviral behandelte Patienten 14 Tage lang 1 × täglich eine Einleitungsdosis von 200 mg an unverzögert freisetzendem Nevirapin (n = 1.068) und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Nevirapin 2 × täglich oder Retardtabletten mit 400 mg Nevirapin 1 × täglich zugeteilt. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. Die Daten zur Sicherheit beinhalteten alle Patientenvisiten bis zu dem Zeitpunkt, an dem der letzte Patient 144 Wochen der Studie vollendet hatte. Diese schließen Sicherheitsdaten von Patientenvisiten der nach 144 Wochen durchgeführten Open-Label-Extension-Studie ein (an der Patienten aller Behandlungsgruppen teilnehmen konnten, die die verblindete Phase über 144 Wochen vollendet hatten). Schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Hautausschlag, der auf die Nevirapin-Behandlung zurückgeführt wurde, trat während der Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin bei 1,1 % der Patienten auf. Schwerwiegende Hautausschläge traten während der randomisierten Phase bei 1,4 % der mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelten Patienten bzw. bei 0,2 % der mit Nevirapin Retardtabletten behandelten Patienten auf. Lebensbedrohliche (Grad 4) Hautausschläge, die in einem vermuteten Zusammenhang mit Nevirapin stehen, wurden während der randomisierten Phase dieser Studie nicht berichtet. In der Studie wird von sechs Fällen mit Stevens-Johnson-Syndrom berichtet, die alle bis auf einen Fall innerhalb der ersten 30 Tage der Nevirapin-Behandlung auftraten.

In der Studie 1100.1526 (TRANxITION) wurden Patienten, die über mindestens 18 Wochen 2 × täglich 200 mg an unverzögert freisetzendem Nevirapin erhalten hatten, randomisiert der Gruppe, die 1 × täglich Nevirapin 400 mg Retardtabletten (n = 295) erhielt, oder der Gruppe, bei der die Behandlung mit unverzögert freisetzendem Nevirapin (n = 148) fortgesetzt wurde, zugeteilt. In dieser Studie trat in keiner der Behandlungsgruppen ein Hautausschlag Grad 3 oder 4 auf.

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).

In der Studie 1100.1486 (VERxVE) erhielten zuvor unbehandelte Patienten 14 Tage lang 1 × täglich eine Einleitungsdosis von 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Nevirapin 2 × täglich oder Nevirapin 400 mg Retardtabletten 1 × täglich zugeteilt. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. Die Patienten wurden mit CD4-Zellzahlen von < 250 Zellen/mm^3 (Frauen) und < 400 Zellen/mm^3 (Männer) in die Studie aufgenommen. Daten zu möglichen Symptomen hepatischer Ereignisse wurden in dieser Studie prospektiv erfasst. Die Daten zur Si-

cherheit beinhalten alle Patientenvisiten bis zu dem Zeitpunkt, an dem der letzte Patient die 144. Woche der Studie vollendet hatte. Die Inzidenz von symptomatischen hepatischen Ereignissen während der Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin lag bei 0,5 %. Nach der Einleitungsphase lag die Inzidenz symptomatischer hepatischer Ereignisse in der Gruppe der mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelten Patienten bei 2,4 %, während sie in der mit Nevirapin Retardtabletten behandelten Gruppe 1,6 % betrug. Insgesamt war die Inzidenz symptomatischer hepatischer Ereignisse unter den in die VERxVE-Studie eingeschlossenen männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

In der Studie 1100.1526 (TRANxITION) wurden in keiner der Behandlungsgruppen klinische hepatische Ereignisse Grad 3 oder 4 beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Gemäß der Erfahrung mit unverzögert freisetzendem Nevirapin und Nevirapin Suspension zum Einnehmen 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, Plazebo-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-Allee 3, 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 unverzögert freisetzendem Nevirapin 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, nicht-nukleosidischer 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 × täglich (n = 25) oder 2 × 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.

Eine genotypische Analyse wurde bei Isolaten von 86 zuvor antiretroviral unbehandelten Patienten durchgeführt, die die VERxVE-Studie (1100.1486) aufgrund eines virologischen Therapieversagens (Rebound, partielles Ansprechen) oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen oder bei denen es im Verlauf der Studie zu einem transienten Anstieg der Viruslast kam. Die Analyse dieser Proben von Patienten, die 2 × täglich unverzögert freisetzendes Nevirapin oder 1 × täglich Nevirapin Retardtabletten in Kombination mit Tenofovir und Emtricitabin erhielten, zeigte, dass Isolate von 50 Patienten Resistenzmutationen aufwiesen, die bei einem Nevirapin-basierten Behandlungsschema erwartet werden. Von diesen 50 Patienten entwickelten 28 eine Resistenz gegenüber Efavirenz und 39 eine Resistenz gegenüber Etravirin (die am häufigsten aufgetretene Resistenzmutation war Y181C).
Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die eingenommene Formulierung (Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2 × täglich oder Retardtabletten 1 × täglich).

Die beobachteten Mutationen bei Therapieversagen waren Mutationen, die bei einem Nevirapin-basierten Behandlungsschema erwartet werden. Es wurden zwei neue Substitutionen an Codons, die zuvor mit Nevirapin-Resistenz assoziiert wurden, beobachtet: Ein Patient mit Y181I in der mit Nevirapin Retardtabletten behandelten Gruppe und ein Patient mit Y188N in der mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelten Gruppe. Die Resistenz gegenüber Nevirapin wurde im Phänotyp bestätigt.

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 unwahr-

scheinlich, 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.

Klinische Studien mit Retardtabletten
Die klinische Wirksamkeit von Nevirapin Retardtabletten basiert auf 48-Wochen-Daten einer randomisierten, doppelblinden Double-Dummy-Phase-III-Studie (VERxVE – Studie 1100.1486) mit zuvor unbehandelten Patienten sowie auf 24-Wochen-Daten einer randomisierten, unverblindeten Studie mit Patienten, deren Behandlung von der 2 × täglichen Einnahme von unverzögert freisetzendem Nevirapin auf die 1 × tägliche Einnahme von Nevirapin Retardtabletten umgestellt wurde (TRANxITION – Studie 1100.1526).

Zuvor unbehandelte Patienten
Bei der VERxVE-Studie (Studie 1100.1486) handelt es sich um eine Phase-III-Studie, in der zuvor unbehandelte Patienten 1 × täglich 200 mg unverzögert freisetzendes Nevirapin über 14 Tage einnahmen und dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin 2 × täglich oder Nevirapin 400 mg Retardtabletten 1 × täglich zugeteilt wurden. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basisherapie. Die Randomisierung wurde durch Screening der HIV-1-RNA-Konzentration (≤ 100.000 Kopien/ml und > 100.000 Kopien/ml) stratifiziert.
Ausgewählte Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 2 enthält die Ergebnisse der VERxVE-Studie (1100.1486) nach Woche 48. Diese Ergebnisse beziehen sich auf alle Patienten, die nach der 14-tägigen Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Nevirapin randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben.

Nach Woche 48 lag die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die CD4-Zellzahl bei der Gruppe, die mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelt wurde, bei 184 Zellen/mm^3, während die mittlere Änderung für die mit Nevirapin Retardtabletten behandelte Gruppe bei 197 Zellen/mm^3 lag.

Tabelle 3 auf Seite 13 zeigt die Ergebnisse der Studie 1100.1486 in Woche 48 (nach der Randomisierung) im Vergleich zur Viruslast bei Studienbeginn.

Der Gesamtprozentsatz, der auf die Behandlung ansprechenden Patienten in Studie 1100.1486 (einschließlich Einleitungsphase), liegt unabhängig von der Formulierung bei 793/1.068 = 74,3 %. Die Anzahl von 1.068 beinhaltet 55 Patienten, die die Behandlung während der Einleitungsphase abgebrochen haben und 2 Patienten, die zwar randomisiert wurden, aber nie mit der zugeteilten Dosis behandelt wurden. 793 ist die Anzahl der Patienten, die bis Woche 48 auf die Behandlung angesprochen haben; 384 Patienten hatten unverzögert freisetzendes Nevirapin und 409 Patienten Retardtabletten erhalten.

Tabelle 1: Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie 1100.1486

	Nevirapin unverzögert freisetzend n = 508*	Nevirapin Retardtabletten n = 505
Geschlecht		
– Männlich	85 %	85 %
– Weiblich	15 %	15 %
Ethnische Zugehörigkeit		
– Weiß	74 %	77 %
– Schwarz	22 %	19 %
– Asiatisch	3 %	3 %
– Sonstige**	1 %	2 %
Region		
– Nordamerika	30 %	28 %
– Europa	50 %	51 %
– Lateinamerika	10 %	12 %
– Afrika	11 %	10 %
HIV-1-RNA im Plasma zu Studienbeginn (log_{10} Kopien/ml)		
– Mittelwert (Standardabweichung)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
– ≤ 100.000	66 %	67 %
– > 100.000	34 %	33 %
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (Zellen/mm^3)		
– Mittelwert (Standardabweichung)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 Subtyp		
– B	71 %	75 %
– Nicht-B	29 %	24 %

* Einschließlich 2 Patienten, die zwar randomisiert wurden, die verblindeten Arzneimittel jedoch nie erhalten haben.
** Einschließlich indigene Völker Amerikas/Ureinwohner Alaskas und Hawaiianer/Ureinwohner der pazifischen Inseln.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie 1100.1486 nach 48 Wochen*

	Nevirapin unverzögert freisetzend n = 506	Nevirapin Retardtabletten n = 505
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)	75,9 %	81,0 %
Virologisches Therapieversagen	5,9 %	3,2 %
– Keine Unterdrückung bis Woche 48	2,6 %	1,0 %
– Rebound	3,4 %	2,2 %
Abbruch der Einnahme des Arzneimittels vor Woche 48	18,2 %	15,8 %
– Tod	0,6 %	0,2 %
– Unerwünschte Ereignisse	8,3 %	6,3 %
– Sonstige**	9,3 %	9,4 %

* Einschließlich der Patienten, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben. Patienten, die die Behandlung während der Einleitungsphase abgebrochen haben, wurden ausgeschlossen.
** Einschließlich Patienten, die aus der Beobachtung herausgefallen sind, die ihre Einverständniserklärung widerrufen haben, die die Therapie nicht befolgt haben, die schwanger wurden, bei denen keine Wirkung beobachtet wurde etc.

Lipidwerte, Änderung im Vergleich zu Studienbeginn
Die Änderungen der Nüchtern-Lipide im Vergleich zum Studienbeginn werden in Tabelle 4 auf Seite 13 aufgeführt.

Patienten, die von unverzögert freisetzendem Nevirapin auf Nevirapin Retardtabletten umgestellt werden
Die TRANxITION-Studie (Studie 1100.1526) ist eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und der antiviralen Wirkung bei Patienten, die von unverzögert freisetzendem Nevirapin auf Nevirapin Retardtabletten umgestellt wurden. In dieser offenen Studie wurden 443 Patienten mit einem bereits bestehenden antiviralen Behandlungsschema mit 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin 2 × täglich und mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml im Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und einer Behandlung mit Nevirapin 400 mg Retardtabletten 1 × täglich oder 200 mg an unverzögert freisetzendem Nevirapin 2 × täglich zugeteilt. Ungefähr die Hälfte der Patienten erhielt eine Basistherapie mit Tenofovir und Emtricitabin, während die restlichen Patienten Abacavirsulfat und Lamivudin oder Zidovudin und Lamivudin erhielten.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie 1100.1486 nach Woche 48 im Vergleich zur Viruslast zu Studienbeginn*

	Anzahl der ansprechenden Patienten/ Gesamtzahl (%)		Unterschied in % (95%-Konfidenz-intervall)
	Nevirapin unverzögert freisetzend	Nevirapin Retardtabletten	
Stratum für HIV-1-Viruslast zu Studienbeginn (Kopien/ml)			
– ≤ 100.000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7; 12,6)
– > 100.000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (–6,6; 11,1)
Insgesamt	**384/506 (75,9 %)**	**409/505 (81,0 %)**	**4,9 (–0,1; 10,0)****

* Einschließlich der Patienten, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben. Patienten, die die Behandlung während der Einleitungsphase abgebrochen haben, wurden ausgeschlossen.

** Basierend auf der Cochran-Statistik mit Kontinuitätskorrektur für die Varianzberechnung.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Lipid-Laborwerte zu Studienbeginn (Screening) und nach Woche 48 – Studie 1100.1486

	Nevirapin unverzögert freisetzend			Nevirapin Retardtabletten		
	Studienbeginn (Mittelwert) n = 503	Woche 48 (Mittelwert) n = 407	Änderung* in % n = 406	Studienbeginn (Mittelwert) n = 505	Woche 48 (Mittelwert) n = 419	Änderung in %* n = 419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Gesamtcholesterin (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Gesamtcholesterin/HDL	4,4	3,8	–14	4,4	3,9	–12
Triglyzeride (mg/dl)	131,2	124,5	–9	132,8	127,5	–7

* Die Änderung in % ist nicht die einfache Differenz zwischen den Mittelwerten zu Studienbeginn und den Werten nach Woche 48, sondern der Median der Änderungen nach Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn für jeden einzelnen Patienten.

Ungefähr die Hälfte der Patienten war vor der Teilnahme an der Studie 1100.1526 mindestens drei Jahre lang mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelt worden.

In der TRANxITION-Studie hatten 92,6 % der 2 × täglich mit 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelten Patienten und 93,6 % der mit Nevirapin 400 mg Retardtabletten 1 × täglich behandelten Patienten 24 Wochen nach der Randomisierung weiterhin eine HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml.

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

Resorption

Die Pharmakokinetik von Nevirapin wurde in einer Einzeldosis-Studie (Studie 1100.1485) mit Nevirapin Retardtabletten bei 17 gesunden Probanden untersucht. Die relative Bioverfügbarkeit von Nevirapin lag in der Dosierung einer Nevirapin 400 mg Retardtablette im Vergleich zu zwei Nevirapin 200 mg unverzögert freisetzenden Tabletten bei 75 %.

Die mittlere maximale Nevirapin-Plasmakonzentration betrug bei einer im Durchschnitt 24,5 Stunden nach der Einnahme von Nevirapin 400 mg Retardtabletten durchgeführten Messung 2.060 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Nevirapin Retardtabletten wurde darüber hinaus auch in einer Mehrfachdosis-Studie zur Pharmakokinetik (Studie 1100.1489) bei 24 Patienten mit HIV-1-Infektion untersucht, die von einer Dauertherapie mit unverzögert freisetzendem Nevirapin auf Nevirapin Retardtabletten umgestellt wurden. Die $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$, die für Nevirapin nach 19 Tagen gemessen wurden, in denen Nevirapin 400 mg Retardtabletten 1 × täglich in nüchternem Zustand eingenommen wurden, betrugen ungefähr 80 % bzw. 90 % der bei Patienten unter einer Dosierung mit Nevirapin 200 mg Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2 × täglich gemessenen $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$. Der geometrische mittlere $C_{min,ss}$-Wert für Nevirapin betrug 2.770 ng/ml.

Wenn die Dosis Nevirapin Retardtabletten mit einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil eingenommen wurde, betrugen die Werte für $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$ ungefähr 94 % bzw. 98 % der Werte, die bei Patienten gemessen wurden, die mit Nevirapin Tabletten mit unverzögerter Freisetzung behandelt wurden. Die beobachtete Differenz in der Pharmakokinetik von Nevirapin bei der Einnahme von Nevirapin Retardtabletten im nüchternen oder im nicht nüchternen Zustand wird nicht als klinisch relevant eingestuft. Nevirapin Retardtabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 × 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 unverzögert freisetzenden 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 für Erwachsene hinausgehende weitere Gabe einer 200 mg unverzögert freisetzenden Tablette 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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit beeinträchtigter Nierenfunktion, die eine Dialyse benötigen, wird eine zusätzliche halbe Tagesdosis von Nevirapin Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlenen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Nevirapin Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Nevirapin angewendet werden.

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 × täglich 200 mg unverzögert freisetzendem 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 mit 200 mg unverzögert freisetzenden Nevirapin-Tabletten 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). Nevirapin Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Nevirapin angewendet werden.

Geschlecht
In der multinationalen 2NN-Studie mit unverzögert freisetzendem Nevirapin 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 Auswirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Nevirapin Retardtabletten wurden in der Studie 1100.1486 untersucht. Weibliche Patienten tendieren sowohl bei der Einnahme von Nevirapin Retardtabletten als auch von unverzögert freisetzendem Nevirapin zu höheren (ungefähr 20–30 %) Talspiegeln.

Ältere Patienten
Die Pharmakokinetik von Nevirapin bei Erwachsenen mit HIV-1-Infektion scheint sich mit fortschreitendem Alter (Altersbereich: 18 bis 68 Jahre) nicht zu verändern. Nevirapin ist nicht speziell an Patienten über 65 Jahre erprobt worden. Patienten mit schwarzer Hautfarbe (n = 80/Gruppe) zeigten in der Studie 1100.1486 sowohl in der mit unverzögert freisetzendem Nevirapin behandelten Gruppe als auch in der mit Nevirapin Retardtabletten behandelten Gruppe über 48 Behandlungswochen mit 400 mg/Tag ungefähr 30 % höhere Talspiegel als Patienten mit weißer Hautfarbe (250–235 Patienten/Gruppe).

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 × täglich 150 mg/m^2 (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 × 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). Weiterhin 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.

Die Pharmakokinetik von Nevirapin Retardtabletten wurde in der Studie 1100.1518 untersucht. 85 Patienten (3–18 Jahre) erhielten mindestens 18 Wochen lang eine an das Gewicht oder die Körperoberfläche angepasste Dosis unverzögert freisetzendes Nevirapin und wurden dann für 10 Tage auf Nevirapin Retardtabletten (1 × täglich 2 × 100 mg, 3 × 100 mg oder 1 × 400 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen umgestellt. Im Vergleich zu unverzüglich freisetzendem Nevirapin lagen $C_{min,ss}$ und AUC_{ss} für Nevirapin Retardtabletten bei ca. 90 % (geometrisches Mittel der Verhältniswerte) mit 90%-Konfidenzintervallen zwischen 80 % und 125 %; der Verhältniswert für $C_{max,ss}$ war niedriger und mit einer 1 × täglichen Darreichungsform für Retardtabletten konsistent. Für Nevirapin Retardtabletten betrugen die geometrischen Mittelwerte der Talspiegel im Steady State vor der nächsten Einnahme in den Altersgruppen 3–6 Jahre, 6–12 Jahre und 12–18 Jahre jeweils 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml und 5.350 ng/ml. Insgesamt war die Exposition bei Kindern mit der vergleichbar, die in der Studie 1100.1486 bei mit Nevirapin Retardtabletten behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

In Einzeldosis-Studien mit Parallelgruppen zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit (Studien 1100.1517 und 1100.1531) wurden sowohl bei der Einnahme von Nevirapin

50 mg Retardtabletten als auch von Nevirapin 100 mg Retardtabletten eine verlängerte Freisetzung mit verlängerter Resorption und geringeren maximalen Konzentrationen festgestellt, die mit den Ergebnissen beim Vergleich einer Retardtablette mit 400 mg mit 200 mg unverzögert freisetzendem Nevirapin vergleichbar sind.

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 Lebertumore 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

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
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

Packung in durchdrückbaren Blisterstreifen aus Polyvinylchlorid (PVC)-Aluminiumfolie. Umkarton enthält 30 oder 90 Retardtabletten.

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

98862.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Januar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt