

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Nevirapin (wasserfrei) als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 318 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, ovale, bikonvexe Tabletten. Eine Seite enthält eine Prägung mit dem Code „54 193“, wobei „54“ und „193“ durch eine Mittellinie getrennt sind. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Patienten ab 16 Jahren

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

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

Empfehlungen zur Dosisanpassung

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

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

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Viramune erfordern siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nevirapin wurde an Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Viramune 200 mg Tabletten sind gemäß dem vorstehend beschriebenen Dosierschema auch geeignet für größere Kinder und insbesondere Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m² entsprechend der Mosteller-Formel. Für Kinder dieser Altersgruppe mit einem Körpergewicht unter 50 kg oder einer Körperoberfläche unter 1,25 m² steht eine Suspension zum Einnehmen zur Verfügung; diese erlaubt die Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche (siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Viramune Suspension).

Kinder unter 3 Jahren

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Viramune 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 Hautausschläges, Hautausschläges 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 Viramune besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Viramune 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. Lebersversagen 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, Gesichtsoedemen, 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 Viramune-Anwendung Haut- und/oder Leberreaktionen auftraten, beobachtet.

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

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

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

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

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

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

Auswirkungen auf die Leber

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

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

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

Bei Frauen und bei nicht vorbehandelten Patienten mit höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen. Frauen unterliegen einem 3fach höheren Risiko als Männer für die Entwicklung von symptomatischen, oft mit Hautausschlag einhergehenden hepatischen Ereignissen (5,8 % versus 2,2 %). Auch bei nicht vorbehandelten Patienten mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht, unabhängig vom Geschlecht, ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen bei Behandlung mit Nevirapin. In einer retrospektiven Übersicht von Patienten zumeist mit einer HIV-1-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml im Plasma hatten Frauen mit CD4+-Zellzahlen > 250 Zellen/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ 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/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm³). Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-1 RNA im Plasma (d. h. < 50 Kopien/ml) wurde dieses, auf CD4+-Schwellenwerten basierende, erhöhte Toxizitätsrisiko nicht festgestellt.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass unerwünschte hepatische Ereignisse wesentliche toxische Reaktionen auf Nevirapin darstellen und deswegen eine engmaschige Überwachung während der ersten 18 Wochen erforderlich ist. Sie sollten angewiesen werden, beim

Auftreten von Symptomen, die auf Hepatitis hindeuten, Nevirapin abzusetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung, einschließlich Leberfunktionstests, zu unterziehen.

Überwachung von Leberfunktionswerten

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

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

Asymptomatische Anstiege von Leberenzymkonzentrationen werden häufig beschrieben und stellen nicht in jedem Fall eine Gegenanzeige für Nevirapin dar. Asymptomatische γ -GT-Konzentrationsanstiege sind keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung.

Die Überprüfung der Leberfunktion sollte während der ersten 2 Behandlungsmonate alle 2 Wochen, außerdem im 3. Behandlungsmonat und danach regelmäßig vorgenommen werden. Ferner sollte eine Überprüfung der Leberfunktion durchgeführt werden, wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf Hepatitis und/oder Überempfindlichkeit hindeuten.

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

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

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

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

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viramune wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Viramune ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (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 Viramune im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Viramune 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Gewicht und metabolische Parameter:

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Viramune 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 Viramune keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-1-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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 Viramune nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; 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 pädiatrischen Patienten, 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: Viramune Tabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 636 mg Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, z. B. Galactosämie, Lapp-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFJEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Viramune und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Viramune und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} n.b. Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} n.b. Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder

		bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Viramune (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).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<p><u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Darunavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Viramune wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<p><u>Erwachsene Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Viramune

		empfohlen. Eine Dosisanpassung von Viramune ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Viramune angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelatine kapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien 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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} n.b. Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52)	Maraviroc und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet

	<p>verglichen mit historischen Kontrollen</p> <p>Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.</p>	werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Viramune führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	<p>Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)</p> <p>Clarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64)</p> <p>Clarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑ 1,24</p> <p>verglichen mit historischen Kontrollen</p>	Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium-intracellulare</i> -Komplex hat, kann auch die Gesamtaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Im Vergleich mit historischen Daten</p>	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Viramune gesehen. Rifabutin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Jedoch kann es wegen der hohen interindividuellen Variabilität bei einigen Patienten zu einem

	wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.	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 x täglich	Rifampicin AUC \leftrightarrow 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} n.b. Rifampicin C_{max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC \downarrow 0,42 Nevirapin C_{min} \downarrow 0,32 Nevirapin C_{max} \downarrow 0,50 verglichen mit historischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten behandeln müssen und eine Viramune enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	Fluconazol AUC \leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin-Plasmaspiegel: \uparrow 100 % verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel sollte diese wegen der höheren Viramune-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	Itraconazol AUC \downarrow 0,39 Itraconazol C_{min} \downarrow 0,13 Itraconazol C_{max} \downarrow 0,62 Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	Ketoconazol AUC \downarrow 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} n.b. Ketoconazol C_{max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin-Plasmaspiegel: \uparrow 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen	Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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	Adefovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	beteiligt sind, und wird renal ausgeschieden. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Telaprevir	Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Viramune sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen werden.

	zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.	
Telvivudin	Telvivudin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP 450)-Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Telvivudin werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Telvivudin und Viramune 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 Viramune 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 Viramune veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Viramune 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 Viramune 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 Viramune hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde - mit Ausnahme der
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC ↓ 1,81 (0,70-0,93) NET C_{min} n.b. NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

		Kombination mit DMPA - nicht ermittelt.
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 Viramune-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 Viramune 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 abbrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Viramune-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.

Weitere Angaben

Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter 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 $> 250 \text{ mm}^3$ 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

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin behandelt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass während der Viramune-Behandlung unerwünschte Wirkungen 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 Verträglichkeitsprofils

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

häufig: Granulozytopenie
gelegentlich: Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

häufig: Fieber, Müdigkeit

Untersuchungen

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

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

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

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

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

Metabolische Parameter

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

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen 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) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Haut- und Unterhautgewebe

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

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

zusätzlicher Beteiligung der inneren Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert, auf.

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

Leber und Galle

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Kinder und Jugendliche

Es wurde ein Fall einer versehentlichen massiven Überdosierung bei einem Neugeborenen berichtet. Die eingenommene Dosis überschritt die empfohlene Tagesdosis von 2 mg/kg um das 40fache. Es

wurden eine leichte isolierte Neutropenie und Hyperlaktatämie beobachtet, die sich innerhalb einer Woche ohne klinische Komplikationen spontan zurückbildeten. Der Entwicklungsverlauf des Kindes war auch ein Jahr nach der Geburt unauffällig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, 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 x täglich (n = 25) oder 2 x täglich (n = 46) mit Nevirapin in Kombination mit Lamivudin und Stavudin behandelt wurden, zeigte, dass Isolate von 8/25 bzw. 23/46 Patienten eine oder mehrere der folgenden mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Substitutionen enthielten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L und M230L.

Kreuzresistenz

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

Klinische Ergebnisse

Viramune ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Studien an bisher unbehandelten Patienten

2NN-Studie

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

1.216 bisher nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1-RNA-Plasmakonzentration > 5.000 Kopien/ml zu Studienbeginn wurden 1 x täglich 400 mg Viramune, 2 x täglich 200 mg Viramune, 1 x täglich 600 mg Efavirenz oder 1 x täglich Viramune (400 mg) und Efavirenz (800 mg) jeweils plus Stavudin und Lamivudin zugeordnet und über 48 Wochen behandelt.

Der primäre Endpunkt (Therapieversagen) wurde definiert als ein Rückgang der HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von weniger als 1 log₁₀ während der ersten 12 Wochen oder zwei aufeinanderfolgender Messungen von mehr als 50 Kopien/ml ab Woche 24 oder eine Progression der Erkrankung.

Das mediane Alter betrug 34 Jahre, ungefähr 64 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 170 pro mm³ in der mit Viramune 2 x täglich behandelten bzw. bei 190 Zellen pro mm³ in der mit Efavirenz behandelten Gruppe. Zwischen diesen Behandlungsgruppen traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der demografischen Eigenschaften bzw. der Eigenschaften zu Studienbeginn auf.

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

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

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

Bei 20 % der Patienten, denen Nevirapin 2 x täglich zugeordnet war, und bei 18 % der Patienten denen Efavirenz zugeordnet war, trat mindestens ein klinisch unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 auf. Bei 10 (2,6 %) bzw. 2 (0,5 %) der Patienten aus der mit Nevirapin 2 x täglich behandelten Gruppe bzw. aus der Efavirenz-Gruppe wurde eine klinische Hepatitis als klinisch unerwünschtes

Ereignis berichtet. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag bei Nevirapin 2 x täglich bei 8,3 % und bei Efavirenz bei 4,5 %. Bei Patienten mit einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag der Anteil der zusätzlich mit dem Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus infizierten Personen bei 6,7 % und 20,0 % in der mit Nevirapin 2 x täglich behandelten Gruppe sowie bei 5,6 % und 11,1 % in der Efavirenz-Gruppe.

2NN-Nachbeobachtungsstudie über 3 Jahre

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

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

Studien an vorbehandelten Patienten

NEFA-Studie

Die NEFA-Studie ist eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Studie zur Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht feststellbarer Viruslast, die von einer auf einem Proteasehemmer beruhenden Therapie auf entweder Viramune, Efavirenz oder Abacavir umgestellt wurden.

In dieser Studie wurden 460 Erwachsene, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie mindestens einen Proteasehemmer einnahmen und deren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel über wenigstens die vorangegangenen 6 Monate bei weniger als 200 Kopien/ml lag, randomisiert auf eine Umstellung von Proteasehemmern auf Viramune (155 Patienten), Efavirenz (156 Patienten) oder Abacavir (149 Patienten) verteilt.

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

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

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

Perinatale Übertragung

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse der in Südafrika über 48 Wochen durchgeführten Studie (BI 1100.1368) bestätigten für die Nevirapin-Dosierungen von 4 bzw. 7 mg/kg oder 150 mg/m² eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung antiretroviral unbehandelter Kinder. Bei beiden Dosis-Regimen wurde während der 48 Wochen eine deutliche Verbesserung des Anteils der CD4+-Zellen beobachtet. Ebenso erwiesen sich beide Dosis-Regime als wirksam in der Verringerung der Viruslast. In dieser Studie über 48 Wochen traten bei keinem der verwendeten Dosis-Regime unerwartete Nebenwirkungen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

Nevirapin ist lipophil und liegt bei physiologischem pH im Wesentlichen in nichtionisierter Form vor. Nach der intravenösen Applikation an gesunden Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09$ 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 $\mu\text{g/ml}$ zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($n = 6$) betrug 45 % (± 5 %) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C -Nevirapin ungefähr $91,4 \pm 10,5$ % der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin $81,3 \pm 11,1$ %, in den Faeces $10,1 \pm 1,5$ %). 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).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

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

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

Geschlecht und ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Die pharmakokinetischen Daten von 33 Patienten (im Alter von 0,77-13,7 Jahren) aus der Gruppe mit engmaschiger Probennahme zeigten mit Zunahme des Alters - entsprechend der Zunahme der Körperoberfläche - eine Erhöhung der Nevirapin-Clearance. Bei einer Nevirapin-Dosierung von 2 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4-6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiters waren die beobachteten Nevirapin-Talkonzentrationen bei beiden Dosierungsmethoden vergleichbar.

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

Bereichs, zeigten jedoch - insbesondere im 2. Lebensmonat - eine größere interindividuelle Variabilität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose (als Monohydrat)
Povidon K25
Poly(O-carboxymethyl)stärke Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

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 für die Einleitungsdosis

Packung in durchdrückbaren Blisterstreifen aus Polyvinylchlorid(PVC)-Aluminiumfolie (7 Tabletten pro Blisterstreifen). Umkarton enthält 2 Blisterstreifen (14 Tabletten).

Packung für die Erhaltungsdosis

Packung in durchdrückbaren Blisterstreifen aus Polyvinylchlorid(PVC)-Aluminiumfolie (10 Tabletten pro Blisterstreifen). Umkarton enthält 6 oder 12 Blisterstreifen (60 oder 120 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/001 (60 Tabletten)
EU/1/97/055/003 (120 Tabletten)
EU/1/97/055/004 (14 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 10 mg Nevirapin (als Hemihydrat).

Jede Flasche enthält 2,4 g Nevirapin (als Hemihydrat) in 240 ml Viramune Suspension zum Einnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 150 mg Saccharose, 162 mg Sorbitol, 1,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,24 mg Propyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiß bis gelblich weiße homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Patienten ab 16 Jahren

Für Viramune wird folgende Dosis empfohlen: 1 x täglich 20 ml (200 mg) Suspension zum Einnehmen während der ersten 14 Tage (diese Einleitungsphase sollte beachtet werden, da dadurch die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlag verringert wird), gefolgt von 2 x täglich 20 ml (200 mg) Suspension zum Einnehmen, in Kombination mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen.

Viramune ist für Patienten ab 16 Jahren oder für ältere Kinder, besonders Jugendliche, mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m² auch in Form von Tabletten zu 200 mg erhältlich.

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

Empfehlungen zur Dosisanpassung

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase, in der 200 mg/Tag (bzw. 1 x täglich 4 mg/kg oder 1 x täglich 150 mg/m² bei Kindern) angewendet werden, ein Hautausschlag auftritt, darf die Viramune-Dosis erst erhöht werden, wenn sich der Hautausschlag vollständig zurückgebildet hat. Isoliert auftretender Hautausschlag ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenzentwicklung eine Behandlungsalternative gesucht werden.

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

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Viramune erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nevirapin wurde an Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Eine Gesamttagesdosis von 400 mg darf bei keinem Patienten überschritten werden. Viramune wird bei Kindern entweder nach Körperoberfläche oder nach Körpergewicht gemäß dem nachfolgenden Schema dosiert:

Nach Körperoberfläche ist die empfohlene orale Dosis für Kinder aller Altersgruppen 1 x täglich 150 mg/m² für 2 Wochen, gefolgt von 2 x täglich 150 mg/m².

Berechnung des Volumens (unter Verwendung der Mosteller-Formel) der Viramune Suspension zum Einnehmen (50 mg/5 ml), benötigt für eine Kinder-Dosierung von 150 mg/m² auf Basis der Körperoberfläche:

Bereich Körperoberfläche (m ²)	Volumen (ml)
0,08–0,25	2,5
0,25–0,42	5
0,42–0,58	7,5
0,58–0,75	10
0,75–0,92	12,5
0,92–1,08	15
1,08–1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Mosteller-Formel: Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Nach Körpergewicht ist die empfohlene orale Dosis für Kinder bis 8 Jahre 1 x täglich 4 mg/kg für 2 Wochen gefolgt von 2 x täglich 7 mg/kg. Für Patienten ab 8 Jahren ist die empfohlenen Dosis 1 x täglich 4 mg/kg für 2 Wochen gefolgt von 2 x täglich 4 mg/kg.

Berechnung des Volumens der Viramune Suspension zum Einnehmen (50 mg/5 ml), benötigt für eine Kinder-Dosierung nach 14-tägiger Einleitungsphase:

Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder < 8 Jahren (Dosierung 7 mg/kg)	Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder ≥ 8 Jahren (Dosierung 4 mg/kg)	Volumen (ml)
1,79–5,36	3,13–9,38	2,5
5,36–8,93	9,38–15,63	5
8,93–12,50	15,63–21,88	7,5
12,50–16,07	21,88–28,12	10
16,07–19,64	28,12–34,37	12,5
19,64–23,21	34,37–40,62	15
23,21–26,79	40,62–46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Alle Patienten unter 16 Jahren, die Viramune Suspension zum Einnehmen erhalten, müssen ihr Körpergewicht oder ihre Körperoberfläche häufig überprüfen lassen, so dass festgestellt werden kann, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Art der Anwendung

Es ist wichtig, dass die vollständige Dosis der Viramune Suspension zum Einnehmen verabreicht wird. Dies wird durch die Verwendung der beigegefügt Spritze unterstützt. Wird eine andere Messhilfe verwendet (z. B. für höhere Dosierungen ein Messbecher oder ein Teelöffel), ist es wichtig, diese Messhilfe zu spülen, um die vollständige Beseitigung noch anhaftender Suspension sicherzustellen. Viramune 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 Hautausschläges, Hautausschläges 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 bei 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

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

Viramune 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, Gesichtsoedemen, 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 Viramune-Behandlung) hat nachgewiesenermaßen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von durch Nevirapin ausgelösten Hautausschlägen nicht verringert und kann zu einem in Häufigkeit und Schweregrad verstärkten Auftreten von Hautausschlägen während der ersten 6 Wochen der Nevirapin-Therapie führen.

Einige Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Auswirkungen auf die Haut sind identifiziert worden; zu diesen gehören die Nichtbeachtung der anfänglichen Tagesdosis von 200 mg (bzw. bei Kindern 1 x täglich 4 mg/kg oder 1 x täglich 150 mg/m²) während der Einleitungsphase und große Verzögerungen zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des behandelnden Arztes. Frauen scheinen gegenüber Männern ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hautausschlägen zu haben, egal ob sie eine Nevirapin-Behandlung erhalten oder mit einem nicht Nevirapin-haltigen Regime behandelt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine wesentliche toxische Reaktion auf Nevirapin im Hautausschlag besteht. Sie sollten dazu angehalten werden, den behandelnden Arzt unverzüglich über jeden auftretenden Hautausschlag zu informieren und jede Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des Arztes zu vermeiden. Die Mehrheit der in Verbindung mit Nevirapin stehenden Hautausschläge tritt in den ersten 6 Wochen nach

Behandlungsbeginn auf. Daher müssen die Patienten während dieser Zeit sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Hautausschlägen überwacht werden. Den Patienten muss erklärt werden, dass, wenn ein Hautausschlag während der zweiwöchigen Einleitungsphase auftritt, eine Dosissteigerung so lange nicht erfolgen darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenzentwicklung eine Behandlungsalternative gesucht werden. Die sorgfältige Überwachung der pädiatrischen Patienten muss unbedingt gewährleistet sein, speziell in den ersten 18 Behandlungswochen, da es anders als bei Erwachsenen bei diesen Patienten weniger wahrscheinlich ist, dass sie Hautreaktionen bemerken oder davon berichten.

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

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

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

Auswirkungen auf die Leber

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

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

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

Bei Frauen und bei nicht vorbehandelten Patienten mit höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen. Frauen unterliegen einem 3fach höheren Risiko als Männer für die Entwicklung von symptomatischen, oft mit Hautausschlag einhergehenden hepatischen Ereignissen (5,8 % versus 2,2 %). Auch bei nicht vorbehandelten Patienten mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht, unabhängig vom Geschlecht, ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse bei Behandlung mit Nevirapin. In einer retrospektiven Übersicht von Patienten zumeist mit nicht supprimierter HIV-1-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml im Plasma

hatten Frauen mit CD4+-Zellzahlen > 250 Zellen/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ 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/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm³). Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-1 RNA im Plasma (d. h. < 50 Kopien/ml) wurde dieses, auf CD4+-Schwellenwerten basierende, erhöhte Toxizitätsrisiko nicht festgestellt.

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

Überwachung von Leberfunktionswerten

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

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

Asymptomatische Anstiege von Leberenzymkonzentrationen werden häufig beschrieben und stellen nicht in jedem Fall eine Gegenanzeige für Nevirapin dar. Asymptomatische γ -GT-Konzentrationsanstiege sind keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung.

Die Überprüfung der Leberfunktion sollte während der ersten 2 Behandlungsmonate alle 2 Wochen, außerdem im 3. Behandlungsmonat und danach regelmäßig vorgenommen werden. Ferner sollte eine Überprüfung der Leberfunktion durchgeführt werden, wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf Hepatitis und/oder Überempfindlichkeit hindeuten.

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

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

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

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

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viramune wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Viramune ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (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 Viramune im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Viramune 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Gewicht und metabolische Parameter:

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Viramune 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 Viramune keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-1-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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 Viramune nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; 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 pädiatrischen Patienten, 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.

Überempfindlichkeit

Saccharose: Viramune Suspension zum Einnehmen enthält 150 mg Saccharose pro Milliliter. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder einem Saccharose-Isomaltase-Defizit sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol: Viramune Suspension zum Einnehmen enthält 162 mg Sorbitol pro Milliliter. Patienten mit seltenen angeborenen Störungen in Bezug auf Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoat: Viramune Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen (möglicherweise verzögert) auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFJEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Viramune und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Viramune und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} n.b. Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir	Tenofovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	nicht beeinflusst.	
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} n.b. Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Viramune (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).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<p><u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Darunavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Viramune wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<p><u>Erwachsene Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Viramune empfohlen. Eine Dosisanpassung von Viramune ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.

Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Viramune angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelatine kapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien 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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} n.b. Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe

	gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Viramune führen.	Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 verglichen mit historischen Kontrollen</p>	Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium-intracellulare</i> -Komplex hat, kann auch die Gesamtkaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich	<p>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)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Im Vergleich mit historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.</p>	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Viramune gesehen. Rifabutin und Viramune 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 x täglich	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} n.b. Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten

	Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 verglichen mit historischen Daten	behandeln müssen und eine Viramune enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑100 % verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel, sollte dies wegen der höheren Viramune-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} n.b. Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑ 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen	Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>In-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Telaprevir	Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Viramune sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTAZIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Es wurde keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet.	Cimetidin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,07	
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 \leftrightarrow DMPA C_{\min} \leftrightarrow DMPA C_{\max} \leftrightarrow Nevirapin AUC \uparrow 1,20 Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,20	Die gleichzeitige Anwendung mit Viramune veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC \downarrow 0,80 (0,67-0,97) EE C_{\min} n.b. EE C_{\max} \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)	Frauen, die Viramune 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 Viramune hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde - mit Ausnahme von DMPA - nicht ermittelt.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC \downarrow 1,81 (0,70-0,93) NET C_{\min} n.b. NET C_{\max} \downarrow 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDE		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC \downarrow 0,40 (0,31-0,51) Methadon C_{\min} n.b. Methadon C_{\max} \downarrow 0,58 (0,50-0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Viramune-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 Viramune 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 Viramune-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.
--	--	---

Weitere Angaben

Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter 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 $> 250 \text{ mm}^3$ 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

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin behandelt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass während der Viramune-Behandlung unerwünschte Wirkungen 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 Verträglichkeitsprofils

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

häufig: Granulozytopenie
gelegentlich: Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

häufig: Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedrohliche Leberschädigungen) (1,9 %)

gelegentlich: Gelbsucht

selten: fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

sehr häufig: Hautausschlag (12,5 %)

gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,2 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

häufig: Fieber, Müdigkeit

Untersuchungen

häufig: von der Norm abweichende Leberfunktionstests (erhöhte ALT, erhöhte Transaminasen, erhöhte AST, erhöhte γ -GT, erhöhte Leberenzymwerte, Hypertransaminasaemie)

gelegentlich: verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

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

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

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

Metabolische Parameter

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

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen 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) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Haut- und Unterhautgewebe

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

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

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

Leber und Galle

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

Kinder und Jugendliche

Gemäß der Erfahrung mit 361 in klinischen Studien behandelten pädiatrischen Patienten – 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Kinder und Jugendliche

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, 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 EC₅₀-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 human-embryonischen Nierenzellen 293 replizieren. Bei einem Testpanel von 2.923 klinischen HIV-1-Isolaten vorwiegend des Subtyps B betrug der mittlere EC₅₀-Wert 90 nM. Vergleichbare EC₅₀-Werte wurden bei der Messung der antiviralen Aktivität von Nevirapin in peripheren mononuklearen Blutzellen, bei von Monozyten abgeleiteten Makrophagen oder lymphoblastoiden Zelllinien, erreicht. Nevirapin hatte in Zellkulturen keine antivirale Aktivität gegen Isolate von HIV-1 der Gruppe O und gegen HIV-2-Isolate.

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

Resistenz

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

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

Kreuzresistenz

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

Klinische Ergebnisse

Viramune ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Studien an bisher unbehandelten Patienten

2NN-Studie

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

1.216 bisher nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1-RNA-Plasmakonzentration > 5.000 Kopien/ml zu Studienbeginn wurden 1 x täglich 400 mg Viramune, 2 x täglich 200 mg Viramune, 1 x täglich 600 mg Efavirenz oder 1 x täglich Viramune (400 mg) und Efavirenz (800 mg) jeweils plus Stavudin und Lamivudin zugeordnet und über 48 Wochen behandelt.

Der primäre Endpunkt (Therapieversagen) wurde definiert als ein Rückgang der HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von weniger als $1 \log_{10}$ während der ersten 12 Wochen oder zwei aufeinanderfolgender Messungen von mehr als 50 Kopien/ml ab Woche 24 oder eine Progression der Erkrankung.

Das mediane Alter betrug 34 Jahre, ungefähr 64 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 170 pro mm^3 in der mit Viramune 2 x täglich bzw. bei $190 \text{ Zellen pro mm}^3$ in der mit Efavirenz behandelten Gruppe. Zwischen diesen Behandlungsgruppen traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der demografischen Eigenschaften bzw. der Eigenschaften zu Studienbeginn auf.

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

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

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

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

2NN-Nachbeobachtungsstudie über 3 Jahre

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

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

Studien an vorbehandelten Patienten

NEFA-Studie

Die NEFA-Studie ist eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Studie zur Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht feststellbarer Viruslast, die von einer auf einem Proteasehemmer beruhenden Therapie auf entweder Viramune, Efavirenz oder Abacavir umgestellt wurden.

In dieser Studie wurden 460 Erwachsene, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie mindestens einen Proteasehemmer einnahmen und deren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel über wenigstens die vorangegangenen 6 Monate bei weniger als 200 Kopien/ml lag, randomisiert auf eine Umstellung von Proteasehemmern auf Viramune (155 Patienten), Efavirenz (156 Patienten) oder Abacavir (149 Patienten) verteilt.

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

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

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

Perinatale Übertragung

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse der in Südafrika über 48 Wochen durchgeführten Studie (BI 1100.1368) bestätigten für die Nevirapin-Dosierungen von 4 bzw. 7 mg/kg oder 150 mg/m² eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung antiretroviral unbehandelter Kinder. Bei beiden Dosis-Regimen wurde während der 48 Wochen eine deutliche Verbesserung des Anteils der CD4+-Zellen beobachtet. Ebenso erwiesen sich beide Dosis-Regime als wirksam in der Verringerung der Viruslast. In dieser Studie über 48 Wochen traten bei keinem der verwendeten Dosis-Regime unerwartete Nebenwirkungen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

Nevirapin ist lipophil und liegt bei physiologischem pH im Wesentlichen in nichtionisierter Form vor. Nach der intravenösen Applikation an gesunden Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09$ 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 $\mu\text{g/ml}$ zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($n = 6$) betrug 45 % (± 5 %) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C -Nevirapin ungefähr 91,4 \pm 10,5 % der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin 81,3 \pm 11,1 %, in den Faeces 10,1 \pm 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).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

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

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

Geschlecht und ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Die pharmakokinetischen Daten von 33 Patienten (im Alter von 0,77-13,7 Jahren) aus der Gruppe mit engmaschiger Probennahme zeigten mit Zunahme des Alters – entsprechend der Zunahme der Körperoberfläche – eine Erhöhung der Nevirapin-Clearance. Bei einer Nevirapin-Dosierung von 2 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4-6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiters waren die beobachteten Nevirapin-Talkonzentrationen bei beiden Dosierungsmethoden vergleichbar.

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

Bereichs, zeigten jedoch – insbesondere im 2 Lebensmonat – eine größere interindividuelle Variabilität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)
Sorbitol
Saccharose
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel sollte innerhalb von 6 Monaten nach Anbruch aufgebraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit zweiteiligem kindersicheren Verschluss (äußere Schicht: weißes Polyethylen hoher Dichte; innere Schicht: unbehandeltes Polypropylen), darin Dichteinlage aus geschäumtem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE). Eine Flasche enthält 240 ml Suspension zum Einnehmen.

Durchsichtige Dosierspritze zu 5 ml aus Polypropylen; der Stempel ist mit Silikongummi versiegelt.

Durchsichtiger Adapter aus Polyethylen niedriger Dichte zur Verbindung von Flasche und Spritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung:

Die erforderlichen Dosierungsvolumina sollten unter Verwendung der beigegefügt Dosierspritze und des Adapters schrittweise (1. bis 5.), wie unten beschrieben, abgemessen werden. Das maximale mit der Dosierspritze messbare Volumen beträgt 5 ml, daher sind die Schritte 3. bis 5. bei Dosen über 5 ml ggf. zu wiederholen.

1. Schütteln Sie die Flasche leicht.
2. Verbinden Sie den Adapter fest mit dem offenen Flaschenhals (erst aufdrücken, dann festschrauben).
3. Setzen Sie die Spritze in den Adapter ein.
4. Drehen Sie die Flasche mit Adapter und Spritze nach unten.
5. Entnehmen Sie das gewünschte Volumen.

Die Flasche kann mit dem am Adapter befestigten Deckel verschlossen und so aufbewahrt werden. Viramune Suspension zum Einnehmen sollte innerhalb von 6 Monaten nach dem Öffnen aufgebraucht werden.

Beseitigung:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Webseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 50 mg Nevirapin (wasserfrei) als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 50 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Retardtabletten. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 7 mm. Eine Seite enthält die Prägung V5. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Die Retardtablette darf nicht geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken (siehe Abschnitte 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 Viramune-Tabletten oder Viramune Suspension zum Einnehmen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche

Viramune Retardtabletten können entweder nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche dosiert werden.

Dosierung während der Einleitungsphase mit Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen (während der ersten 14 Tage):

Alle pädiatrischen Patienten sollten während der ersten 14 Tage eine initiale Behandlung mit 1 x täglich 150 mg/m² (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) oder 4 mg/kg Körpergewicht erhalten. Diese Einleitungsphase sollte beachtet werden, da dadurch die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlag verringert wird. Diese Einleitungsphase ist nicht erforderlich, wenn der Patient bereits Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune Suspension zum Einnehmen 2 x täglich als Dauerbehandlung erhält.

Erhaltungsdosis mit Viramune Retardtabletten 1 x täglich (nach der Einleitungsphase):
Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend der Körperoberfläche ist in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend der Körperoberfläche nach der Einleitungsphase:

Bereich Körperoberfläche (m ²)	Viramune Retardtabletten Dosierung (mg)
0,58-0,83	200 (2 x 100 mg oder 4 x 50 mg)
0,84-1,16	300 (3 x 100 mg oder 6 x 50 mg)
≥ 1,17	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Mosteller-Formel: Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend dem Körpergewicht ist in der nachfolgenden Tabelle beschrieben. Für die entsprechend dem Körpergewicht empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche besteht eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten, mit unterschiedlichen Dosis-Empfehlungen für Kinder von 3-8 Jahren und Kinder ≥ 8 Jahre.

Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder < 8 Jahre	Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder ≥ 8 Jahre	Viramune Retardtabletten Dosierung (mg)
12,5-17,8	17,9-31,2	200 (2 x 100 mg oder 4 x 50 mg)
17,9-24,9	31,3-43,7	300 (3 x 100 mg oder 6 x 50 mg)
≥ 25	≥ 43,8	400 (1 x 400 mg)

Alle pädiatrischen Patienten müssen ihr Körpergewicht oder ihre Körperoberfläche häufig überprüfen lassen, so dass festgestellt werden kann, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Viramune sollte mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen 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.

Alternativ stehen für pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren 100 mg Retardtabletten zur 1 x täglichen Einnahme nach der Einleitungsphase zur Verfügung (siehe "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" von Viramune 100 mg Retardtabletten). Darüberhinaus steht für Patienten aller Altersgruppen eine unverzögert freisetzungsfähige Suspension zum Einnehmen zur 2 x täglichen Anwendung zur Verfügung (siehe entsprechende "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels").

Kinder unter 3 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Viramune Retardtabletten bei Kindern unter 3 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Patienten unter 3 Jahren und für alle anderen Altersgruppen 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, Viramune täglich wie vorgeschrieben einzunehmen.

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase ein Hautausschlag auftritt, darf die Behandlung mit Viramune 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 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune wieder auf.

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Viramune erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune 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). Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Viramune 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 Hautausschläges, Hautausschläges 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 Viramune besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Viramune 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, Gesichtsoedemen, 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 Viramune 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 Viramune-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 Viramune) 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 Viramune Retardtabletten so lange nicht begonnen werden darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune, 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/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ 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/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm³). 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 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune erhalten und die auf Viramune 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 1 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune für die ersten 14 Tage und anschließend mit 1 x täglich Viramune Retardtabletten 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 Viramune-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 Viramune wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Viramune ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (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 Viramune im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Viramune 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Gewicht und metabolische Parameter:

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Viramune 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 Viramune keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-1-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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 Viramune nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; 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 pädiatrischen Patienten, 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.

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit der 100 mg oder 50 mg Viramune Retardtabletten gegenüber den 400 mg Retardtabletten vor. Daher sollten weder die 50 mg noch die 100 mg Retardtabletten von Erwachsenen eingenommen werden.

Lactose: Viramune Retardtabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 400 mg Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, z. B. Galactosämie, Lapp-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Daten wurden nach der Einnahme von unverzögert freisetzenden Viramune 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.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
NRTIs		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Viramune und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Viramune und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} n.b. Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} n.b. Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Viramune (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 Viramune Formulierungen mit unverzögerter Freisetzung).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Nevirapin kann zu einer	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs

	signifikanten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Etravirin und einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin führen.	wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<p><u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Darunavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Viramune wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,13 (1,03-1,24)	
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<u>Erwachsene Patienten:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{\min} \downarrow 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{\max} \downarrow 0,81 (0,62-0,95)	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Viramune empfohlen. Eine Dosisanpassung von Viramune ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{\min} \downarrow 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{\max} \downarrow 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Viramune angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{\max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelatine kapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien 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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{\min} n.b. Maraviroc C_{\max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Viramune führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C_{\min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C_{\max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC \uparrow 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{\min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH Clarithromycin C_{\max} \uparrow 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC \uparrow 1,26 Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,28 Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,24 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 <i>Mycobacterium-avium-intracellulare</i> -Komplex hat, kann auch die Gesamtaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x	Rifabutin AUC \uparrow 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{\min} \leftrightarrow 1,07 (0,84-1,37)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die

täglich	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Im Vergleich mit historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.</p>	<p>Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Viramune gesehen. Rifabutin und Viramune 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.</p>
Rifampicin 600 mg 1 x täglich	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicin C_{min} n.b.</p> <p>Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapin C_{min} ↓ 0,32</p> <p>Nevirapin C_{max} ↓ 0,50</p> <p>verglichen mit historischen Daten</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten behandeln müssen und eine Viramune enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.</p>
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑100 % verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel sollte diese wegen der höheren Viramune-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.</p>
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39</p> <p>Itraconazol C_{min} ↓ 0,13</p> <p>Itraconazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.</p>
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Ketoconazol C_{min} n.b.</p> <p>Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑ 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Telaprevir	Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Viramune sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTAZIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Es wurde keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet. Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,07	Cimetidin und Viramune 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 \leftrightarrow DMPA C_{\min} \leftrightarrow DMPA C_{\max} \leftrightarrow Nevirapin AUC \uparrow 1,20 Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,20	Die gleichzeitige Anwendung mit Viramune veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Viramune 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 Viramune 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 Viramune hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde - mit Ausnahme der Kombination mit DMPA - nicht ermittelt.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC ↓ 1,81 (0,70-0,93) NET C _{min} n.b. NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDE		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C _{min} n.b. Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Viramune-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 Viramune 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 abubrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Viramune-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.

Weitere Angaben

Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter 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 $> 250 \text{ mm}^3$ 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 $> 250 \text{ Zellen/mm}^3$ 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

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin behandelt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Verträglichkeitsprofils

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

Von folgenden unerwünschten Wirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Viramune Retardtabletten in Zusammenhang stehen. Die nachfolgenden Angaben zur Häufigkeit basieren auf den Rohdaten zur Nebenwirkungsinzidenz, die in den Behandlungsgruppen mit unverzögert freisetzendem Viramune (Einleitungsphase, Tabelle 1) und Viramune Retardtabletten (randomisierte Phase / Erhaltungsphase, Tabelle 2) der klinischen Studie 1100.1486, in der 1.068 Patienten Viramune und eine Therapie mit Tenofovir / Emtricitabin erhielten, beobachtet wurde.

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

Tabelle 1: Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Viramune

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, Diarrhoe

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 Unterhautzellgewebes

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, Hypertransaminaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Tabelle 2: Erhaltungsphase mit Viramune 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, Diarrhoe

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 Unterhautzellgewebes

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, Hypertransaminasaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen 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 Viramune 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 Viramune 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 Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen 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) 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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune (n = 1.068) und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Retardtabletten mit 400 mg Viramune 1 x 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 Viramune bei 1,1 % der Patienten auf. Schwerwiegende Hautausschläge traten während der randomisierten Phase bei 1,4 % der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bzw. bei 0,2 % der mit Viramune Retardtabletten behandelten Patienten auf. Lebensbedrohliche (Grad 4) Hautausschläge, die in einem vermuteten Zusammenhang mit Viramune 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 x täglich 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune erhalten hatten, randomisiert der Gruppe, die 1 x täglich Viramune 400 mg Retardtabletten (n = 295) erhielt, oder der Gruppe, bei der die Behandlung mit unverzögert freisetzendem Viramune (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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich zugeteilt. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. Die Patienten wurden mit CD4-Zellzahlen von < 250 Zellen/mm³ (Frauen) und < 400 Zellen/mm³ (Männer) in die Studie aufgenommen. Daten zu möglichen Symptomen hepatischer Ereignisse wurden in dieser Studie prospektiv erfasst. Die Daten zur Sicherheit beinhalten alle Patientenvsiten 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 Viramune lag bei 0,5 %. Nach der Einleitungsphase lag die Inzidenz symptomatischer hepatischer Ereignisse in der Gruppe der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bei 2,4 %, während sie in der mit Viramune 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 Viramune und Viramune Suspension zum Einnehmen mit 361 in klinischen Studien behandelten pädiatrischen Patienten – 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Nevirapin-Überdosierung ist kein Antidot bekannt. Es wurden Fälle von Überdosierungen mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Hyperlaktämie 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 mononukleären Blutzellen, bei von Monozyten abgeleiteten Makrophagen oder lymphoblastoiden Zelllinien erreicht. Nevirapin hatte in Zellkulturen keine antivirale Aktivität gegen Isolate von HIV-1 der Gruppe O und gegen HIV-2-Isolate.

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

Resistenz

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

Die genotypische Auswertung der Isolate bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen ein virologisches Therapieversagen auftrat (n = 71) und die über 48 Wochen 1 x täglich (n = 25) oder 2 x täglich (n = 46) mit Nevirapin in Kombination mit Lamivudin und Stavudin behandelt wurden, zeigte, dass Isolate von 8/25 bzw. 23/46 Patienten eine oder mehrere der folgenden mit einer NNRTI-

Resistenz assoziierten Substitutionen enthielten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L und M230L.

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 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune oder 1 x täglich Viramune 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 x täglich oder Retardtabletten 1 x 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 Viramune Retardtabletten behandelten Gruppe und ein Patient mit Y188N in der mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Delavirdin und Efavirenz zu erwarten. Je nach den Ergebnissen der Resistenztestung kann im Anschluss ein Regime angewandt werden, das Etravirin enthält. Eine Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und entweder HIV-Proteasehemmern, HIV-Integrase-Inhibitoren oder HIV-Entry-Inhibitoren ist unwahrscheinlich, da sich die betroffenen Zielstrukturen unterscheiden. In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und den NRTIs gering, da die Moleküle verschiedene Bindungsstellen an der reversen Transkriptase haben.

Klinische Ergebnisse

Viramune ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Klinische Studien mit Retardtabletten

Die klinische Wirksamkeit von Viramune 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 x täglichen Einnahme von unverzögert freisetzendem Viramune auf die 1 x tägliche Einnahme von Viramune 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 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendes Viramune über 14 Tage einnahmen und dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich zugeteilt wurden. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. 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 1: Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie 1100.1486

	Viramune unverzögert freisetzend n = 508*	Viramune 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 (log₁₀ 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/mm³)		
– 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 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 Viramune randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie 1100.1486 nach 48 Wochen*

	Viramune unverzögert freisetzend n = 506	Viramune 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.

Nach Woche 48 lag die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die CD4-Zellzahl bei der Gruppe, die mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt wurde, bei 184 Zellen/mm³, während die mittlere Änderung für die mit Viramune Retardtabletten behandelte Gruppe bei 197 Zellen/mm³ lag.

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

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

	Anzahl der ansprechenden Patienten / Gesamtzahl (%)		Unterschied in % (95 %- Konfidenz- intervall)
	Viramune unverzögert freisetzend	Viramune 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.

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 Viramune und 409 Patienten Retardtabletten erhalten.

Lipidwerte, Änderung im Vergleich zu Studienbeginn

Die Änderungen der Nüchtern-Lipide im Vergleich zum Studienbeginn werden in Tabelle 4 aufgeführt.

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

	Viramune unverzögert freisetzend			Viramune 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.

Patienten, die von unverzögert freisetzendem Viramune auf Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt werden. In dieser offenen Studie wurden 443 Patienten mit einem bereits bestehenden antiviralen Behandlungsschema mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich und mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml im Verhältnis von 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich oder 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x 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. Ungefähr die Hälfte der Patienten war vor der Teilnahme an der Studie 1100.1526 mindestens drei Jahre lang mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt worden.

In der TRANxITION-Studie hatten 92,6 % der 2 x täglich mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten und 93,6 % der mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x 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/m² 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

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit der 400 mg und 100 mg Viramune Retardtabletten vor.

Resorption

Die Pharmakokinetik von Nevirapin wurde in einer Einzeldosis-Studie (Studie 1100.1485) mit Viramune Retardtabletten bei 17 gesunden Probanden untersucht. Die relative Bioverfügbarkeit von Nevirapin lag in der Dosierung einer Viramune 400 mg Retardtablette im Vergleich zu zwei Viramune 200 mg unverzögert freisetzenen Tabletten bei 75 %. Die mittlere maximale Nevirapin-Plasmakonzentration betrug bei einer im Durchschnitt 24,5 Stunden nach der Einnahme von Viramune 400 mg Retardtabletten durchgeführten Messung 2.060 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt wurden. Die $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$, die für Nevirapin nach 19 Tagen gemessen wurden, in denen Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich in nüchternem Zustand eingenommen wurden, betragen ungefähr 80 % bzw. 90 % der bei Patienten unter einer Dosierung mit Viramune 200 mg Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2 x 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 Viramune Retardtabletten mit einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil eingenommen wurde, betragen die Werte für $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$ ungefähr 94 % bzw. 98 % der Werte, die bei Patienten gemessen wurden, die mit Viramune Tabletten mit unverzögerter Freisetzung behandelt wurden. Die beobachtete Differenz in der Pharmakokinetik von Nevirapin bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten im nüchternen oder im nicht nüchternen Zustand wird nicht als klinisch relevant eingestuft. Viramune Retardtabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

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 (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09$ 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 $\mu\text{g/ml}$ zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($n = 6$) betrug 45 % (± 5 %) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C -Nevirapin ungefähr $91,4 \pm 10,5$ % der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin $81,3 \pm 11,1$ %, in den Faeces $10,1 \pm 1,5$ %). 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).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Die untersuchten Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie einschließlich 2 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune-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 substanz-eigenen Metabolismus induziert, wird durch die Einzeldosisstudie der

Einfluss der Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik bei Mehrfachgabe nicht widerspiegelt (siehe Abschnitt 4.4). Viramune Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Geschlecht

In der multinationalen 2NN-Studie mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune Retardtabletten wurden in der Studie 1100.1486 untersucht. Weibliche Patienten tendieren sowohl bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten als auch von unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune behandelten Gruppe als auch in der mit Viramune 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 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4-6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiters 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 Viramune 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 Viramune und wurden dann für 10 Tage auf Viramune Retardtabletten (1 x täglich 2 x 100 mg, 3 x 100 mg oder 1 x 400 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen umgestellt. Im Vergleich zu unverzüglich freisetzendem Viramune lagen $C_{\min,ss}$ und AUC_{ss} für Viramune 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 x täglichen Darreichungsform für Retardtabletten konsistent. Für

Viramune Retardtabletten betragen 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 Viramune 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 Viramune 50 mg Retardtabletten als auch von Viramune 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 Viramune vergleichbar sind. Wenn eine Dosis von 200 mg nicht in zwei Dosen zu je 100 mg, sondern in 4 Dosen zu je 50 mg aufgeteilt wurde, wurde eine um 7-11 % größere Gesamtresorption bei vergleichbaren Raten für die Wirkstofffreisetzung erreicht. Der beobachtete Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen den Viramune Retardtabletten mit 50 mg und 100 mg ist nicht klinisch relevant. Die Retardtablette mit 50 mg kann als Alternative zu der etwas größeren Tablette zu 100 mg eingesetzt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose (als Monohydrat)
Hypromellose
Eisenoxid gelb
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 2 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung für die Erhaltungsdosis:

Kunststoffflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Kunststoffverschluss und Induktionsfoliendichteinlage. Die Flaschen enthalten 180 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 100 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 100 mg Nevirapin (wasserfrei) als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 100 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Retardtabletten. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 9 mm. Eine Seite enthält die Prägung V01. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Die Retardtablette darf nicht geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken (siehe Abschnitte 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 Viramune-Tabletten oder Viramune Suspension zum Einnehmen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche

Viramune Retardtabletten können entweder nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche dosiert werden.

Dosierung während der Einleitungsphase mit Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen (während der ersten 14 Tage):

Alle pädiatrischen Patienten sollten während der ersten 14 Tage eine initiale Behandlung mit 1 x täglich 150 mg/m² (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) oder 4 mg/kg Körpergewicht erhalten. Diese Einleitungsphase sollte beachtet werden, da dadurch die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlag verringert wird. Diese Einleitungsphase ist nicht erforderlich, wenn der Patient bereits Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune Suspension zum Einnehmen 2 x täglich als Dauerbehandlung erhält.

Erhaltungsdosis mit Viramune Retardtabletten 1 x täglich (nach der Einleitungsphase):
Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend der Körperoberfläche ist in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend der Körperoberfläche nach der Einleitungsphase:

Bereich Körperoberfläche (m ²)	Viramune Retardtabletten Dosierung (mg)
0,58-0,83	200 (2 x 100 mg oder 4 x 50 mg)
0,84-1,16	300 (3 x 100 mg oder 6 x 50 mg)
≥ 1,17	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Mosteller-Formel: Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Die empfohlene orale Dosis für pädiatrische Patienten entsprechend dem Körpergewicht ist in der nachfolgenden Tabelle beschrieben. Für die entsprechend dem Körpergewicht empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche besteht eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten, mit unterschiedlichen Dosis-Empfehlungen für Kinder von 3-8 Jahren und Kinder ≥ 8 Jahre.

Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder < 8 Jahre	Bereich Körpergewicht (kg) für Kinder ≥ 8 Jahre	Viramune Retardtabletten Dosierung (mg)
12,5-17,8	17,9-31,2	200 (2 x 100 mg oder 4 x 50 mg)
17,9-24,9	31,3-43,7	300 (3 x 100 mg oder 6 x 50 mg)
≥ 25	≥ 43,8	400 (1 x 400 mg)

Alle pädiatrischen Patienten müssen ihr Körpergewicht oder ihre Körperoberfläche häufig überprüfen lassen, so dass festgestellt werden kann, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Viramune sollte mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen 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.

Alternativ stehen für pädiatrische Patienten ab 3 Jahren 50 mg Retardtabletten zur 1 x täglichen Einnahme nach der Einleitungsphase zur Verfügung (siehe "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" von Viramune 50 mg Retardtabletten). Darüberhinaus steht für Patienten aller Altersgruppen eine unverzögert freisetzungsfähige Suspension zum Einnehmen zur 2 x täglichen Anwendung zur Verfügung (siehe entsprechende "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels").

Kinder unter 3 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Viramune Retardtabletten bei Kindern unter 3 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Patienten unter 3 Jahren und für alle anderen Altersgruppen 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, Viramune täglich wie vorgeschrieben einzunehmen.

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase ein Hautausschlag auftritt, darf die Behandlung mit Viramune 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 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune wieder auf.

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Viramune erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzen­den Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune 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). Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Viramune kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Wiederaufnahme der Einnahme bei Patienten, bei denen die Behandlung wegen schweren Hautausschläges, Hautausschläges 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 Viramune besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Viramune 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, Gesichtsoedemen, 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 Viramune 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 Viramune-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 Viramune) 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 Viramune Retardtabletten so lange nicht begonnen werden darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich unverzüglich freisetzendem Viramune 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 unverzüglich freisetzendem Viramune, 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/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ 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/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm³). 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 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune erhalten und die auf Viramune 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 1 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune für die ersten 14 Tage und anschließend mit 1 x täglich Viramune Retardtabletten 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 Viramune-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 Viramune wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Viramune ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (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 Viramune im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Viramune 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Gewicht und metabolische Parameter:

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Viramune 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 Viramune keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-1-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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 Viramune nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; 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 pädiatrischen Patienten, 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.

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit der 100 mg oder 50 mg Viramune Retardtabletten gegenüber den 400 mg Retardtabletten vor. Daher sollten weder die 50 mg noch die 100 mg Retardtabletten von Erwachsenen eingenommen werden.

Lactose: Viramune Retardtabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 400 mg Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, z. B. Galactosämie, Lapp-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Daten wurden nach der Einnahme von unverzögert freisetzenden Viramune 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.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Viramune und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Viramune und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} n.b. Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} n.b. Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Viramune (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 Viramune Formulierungen mit unverzögerter Freisetzung).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Nevirapin kann zu einer	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs

	signifikanten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Etravirin und einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin führen.	wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<p><u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Darunavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>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)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Viramune wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	<p>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)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,13 (1,03-1,24)	
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<u>Erwachsene Patienten:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{\min} \downarrow 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{\max} \downarrow 0,81 (0,62-0,95)	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Viramune empfohlen. Eine Dosisanpassung von Viramune ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{\min} \downarrow 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{\max} \downarrow 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Viramune angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{\max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die begrenzten Daten aus einer Phase-Ia-Studie an HIV-infizierten Patienten zeigten einen klinisch nicht signifikanten Abfall von Tipranavir C_{\min} um 20 %.	Tipranavir und Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} n.b. Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Viramune führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH Clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH Clarithromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 verglichen mit historischen Kontrollen	Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-intracellulare</i> -Komplex hat, kann auch die Gesamtaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die

täglich	<p>Rifabutin C_{\max} \uparrow 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC \uparrow 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{\min} \uparrow 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin C_{\max} \uparrow 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Im Vergleich mit historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.</p>	<p>Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Viramune gesehen. Rifabutin und Viramune 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.</p>
Rifampicin 600 mg 1 x täglich	<p>Rifampicin AUC \leftrightarrow 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicin C_{\min} n.b.</p> <p>Rifampicin C_{\max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC \downarrow 0,42</p> <p>Nevirapin C_{\min} \downarrow 0,32</p> <p>Nevirapin C_{\max} \downarrow 0,50</p> <p>verglichen mit historischen Daten</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten behandeln müssen und eine Viramune enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.</p>
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	<p>Fluconazol AUC \leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{\max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin-Plasmaspiegel: \uparrow100 % verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel sollte diese wegen der höheren Viramune-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.</p>
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	<p>Itraconazol AUC \downarrow 0,39</p> <p>Itraconazol C_{\min} \downarrow 0,13</p> <p>Itraconazol C_{\max} \downarrow 0,62</p> <p>Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.</p>
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	<p>Ketoconazol AUC \downarrow 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Ketoconazol C_{\min} n.b.</p> <p>Ketoconazol C_{\max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapin-Plasmaspiegel: \uparrow 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Telaprevir	Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Viramune sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Viramune 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 Viramune 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 Viramune hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde – mit Ausnahme der Kombination mit DMPA – nicht ermittelt.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC ↓ 1,81 (0,70-0,93) NET C _{min} n.b. NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDE		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C _{min} n.b. Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Viramune-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 Viramune 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 abubrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Viramune-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.

Weitere Angaben

Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter 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 $> 250 \text{ mm}^3$ 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 $> 250 \text{ Zellen/mm}^3$ 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

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin behandelt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Verträglichkeitsprofils

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

Von folgenden unerwünschten Wirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Viramune Retardtabletten in Zusammenhang stehen. Die nachfolgenden Angaben zur Häufigkeit basieren auf den Rohdaten zur Nebenwirkungsinzidenz, die in den Behandlungsgruppen mit unverzögert freisetzendem Viramune (Einleitungsphase, Tabelle 1) und Viramune Retardtabletten (randomisierte Phase / Erhaltungsphase, Tabelle 2) der klinischen Studie 1100.1486, in der 1.068 Patienten Viramune und eine Therapie mit Tenofovir / Emtricitabin erhielten, beobachtet wurde.

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

Tabelle 1: Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Viramune

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, Diarrhoe
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 Unterhautzellgewebes

häufig: Hautausschlag (6,7 %)
gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,2 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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, Hypertransaminaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Tabelle 2: Erhaltungsphase mit Viramune 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, Diarrhoe

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 Unterhautzellgewebes

häufig: Hautausschlag (5,7 %)

gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,6 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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, Hypertransaminasaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen 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 Viramune 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 Viramune 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 Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen 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) 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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune (n = 1.068) und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Retardtabletten mit 400 mg Viramune 1 x 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 Viramune bei 1,1 % der Patienten auf. Schwerwiegende Hautausschläge traten während der randomisierten Phase bei 1,4 % der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bzw. bei 0,2 % der mit Viramune Retardtabletten behandelten Patienten auf. Lebensbedrohliche (Grad 4) Hautausschläge, die in einem vermuteten Zusammenhang mit Viramune 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 x täglich 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune erhalten hatten, randomisiert der Gruppe, die 1 x täglich Viramune 400 mg Retardtabletten (n = 295) erhielt, oder der Gruppe, bei der die Behandlung mit unverzögert freisetzendem Viramune (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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich zugeteilt. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. Die Patienten wurden mit CD4-Zellzahlen von < 250 Zellen/mm³ (Frauen) und < 400 Zellen/mm³ (Männer) in die Studie aufgenommen. Daten zu möglichen Symptomen hepatischer Ereignisse wurden in dieser Studie prospektiv erfasst. Die Daten zur Sicherheit beinhalten alle Patientenvsiten 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 Viramune lag bei 0,5 %. Nach der Einleitungsphase lag die Inzidenz symptomatischer hepatischer Ereignisse in der Gruppe der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bei 2,4 %, während sie in der mit Viramune 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 Viramune und Viramune Suspension zum Einnehmen mit 361 in klinischen Studien behandelten pädiatrischen Patienten – 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Nevirapin-Überdosierung ist kein Antidot bekannt. Es wurden Fälle von Überdosierungen mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Hyperlaktämie 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 EC₅₀-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 EC₅₀-Wert 90 nM. Vergleichbare EC₅₀-Werte wurden bei der Messung der antiviralen Aktivität von Nevirapin in peripheren mononuklearen Blutzellen, bei von Monozyten abgeleiteten Makrophagen oder lymphoblastoiden Zelllinien erreicht. Nevirapin hatte in Zellkulturen keine antivirale Aktivität gegen Isolate von HIV-1 der Gruppe O und gegen HIV-2-Isolate.

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

Resistenz

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

Die genotypische Auswertung der Isolate bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen ein virologisches Therapieversagen auftrat (n = 71) und die über 48 Wochen 1 x täglich (n = 25) oder 2 x täglich (n = 46) mit Nevirapin in Kombination mit Lamivudin und Stavudin behandelt wurden, zeigte, dass Isolate von 8/25 bzw. 23/46 Patienten eine oder mehrere der folgenden mit einer NNRTI-

Resistenz assoziierten Substitutionen enthielten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L und M230L.

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 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune oder 1 x täglich Viramune 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 x täglich oder Retardtabletten 1 x 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 Viramune Retardtabletten behandelten Gruppe und ein Patient mit Y188N in der mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Delavirdin und Efavirenz zu erwarten. Je nach den Ergebnissen der Resistenztestung kann im Anschluss ein Regime angewandt werden, das Etravirin enthält. Eine Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und entweder HIV-Proteasehemmern, HIV-Integrase-Inhibitoren oder HIV-Entry-Inhibitoren ist unwahrscheinlich, da sich die betroffenen Zielstrukturen unterscheiden. In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und den NRTIs gering, da die Moleküle verschiedene Bindungsstellen an der reversen Transkriptase haben.

Klinische Ergebnisse

Viramune ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Klinische Studien mit Retardtabletten

Die klinische Wirksamkeit von Viramune 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 x täglichen Einnahme von unverzögert freisetzendem Viramune auf die 1 x tägliche Einnahme von Viramune 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 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendes Viramune über 14 Tage einnahmen und dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich zugeteilt wurden. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. 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 1: Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie 1100.1486

	Viramune unverzögert freisetzend n = 508*	Viramune 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 (log₁₀ 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/mm³)		
– 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 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 Viramune randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie 1100.1486 nach 48 Wochen*

	Viramune unverzögert freisetzend n = 506	Viramune 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.

Nach Woche 48 lag die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die CD4-Zellzahl bei der Gruppe, die mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt wurde, bei 184 Zellen/mm³, während die mittlere Änderung für die mit Viramune Retardtabletten behandelte Gruppe bei 197 Zellen/mm³ lag.

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

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

	Anzahl der ansprechenden Patienten / Gesamtzahl (%)		Unterschied in % (95 %-Konfidenzintervall)
	Viramune unverzögert freisetzend	Viramune 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.

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 Viramune und 409 Patienten Retardtabletten erhalten.

Lipidwerte, Änderung im Vergleich zu Studienbeginn

Die Änderungen der Nüchtern-Lipide im Vergleich zum Studienbeginn werden in Tabelle 4 aufgeführt.

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

	Viramune unverzögert freisetzend			Viramune 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.

Patienten, die von unverzögert freisetzendem Viramune auf Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt werden. In dieser offenen Studie wurden 443 Patienten mit einem bereits bestehenden antiviralen Behandlungsschema mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich und mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml im Verhältnis von 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich oder 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x 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. Ungefähr die Hälfte der Patienten war vor der Teilnahme an der Studie 1100.1526 mindestens drei Jahre lang mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt worden.

In der TRANxITION-Studie hatten 92,6 % der 2 x täglich mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten und 93,6 % der mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x 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/m² eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung antiretroviral un behandelter 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

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit der 400 mg und 100 mg Viramune Retardtabletten vor.

Resorption

Die Pharmakokinetik von Nevirapin wurde in einer Einzeldosis-Studie (Studie 1100.1485) mit Viramune Retardtabletten bei 17 gesunden Probanden untersucht. Die relative Bioverfügbarkeit von Nevirapin lag in der Dosierung einer Viramune 400 mg Retardtablette im Vergleich zu zwei Viramune 200 mg unverzögert freisetzenden Tabletten bei 75 %. Die mittlere maximale Nevirapin-Plasmakonzentration betrug bei einer im Durchschnitt 24,5 Stunden nach der Einnahme von Viramune 400 mg Retardtabletten durchgeführten Messung 2.060 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt wurden. Die $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$, die für Nevirapin nach 19 Tagen gemessen wurden, in denen Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich in nüchternem Zustand eingenommen wurden, betragen ungefähr 80 % bzw. 90 % der bei Patienten unter einer Dosierung mit Viramune 200 mg Tabletten mit verzögerter Freisetzung 2 x 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 Viramune Retardtabletten mit einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil eingenommen wurde, betragen die Werte für $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$ ungefähr 94 % bzw. 98 % der Werte, die bei Patienten gemessen wurden, die mit Viramune Tabletten mit unverzögerter Freisetzung behandelt wurden. Die beobachtete Differenz in der Pharmakokinetik von Nevirapin bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten im nüchternen oder im nicht nüchternen Zustand wird nicht als klinisch relevant eingestuft. Viramune Retardtabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

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 (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09$ 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 $\mu\text{g/ml}$ zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($n = 6$) betrug 45 % (± 5 %) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C -Nevirapin ungefähr $91,4 \pm 10,5$ % der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin $81,3 \pm 11,1$ %, in den Faeces $10,1 \pm 1,5$ %). 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).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Die untersuchten Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie einschließlich 2 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune-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 substanz-eigenen Metabolismus induziert, wird durch die Einzeldosisstudie der Einfluss der Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik bei Mehrfachgabe nicht widerspiegelt (siehe Abschnitt 4.4). Viramune Retardtabletten wurden an Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzüglich freisetzendes Viramune angewendet werden.

Geschlecht

In der multinationalen 2NN-Studie mit unverzüglich freisetzendem Viramune 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 Viramune Retardtabletten wurden in der Studie 1100.1486 untersucht. Weibliche Patienten tendieren sowohl bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten als auch von unverzüglich freisetzendem Viramune 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 unverzüglich freisetzendem Viramune behandelten Gruppe als auch in der mit Viramune 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 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4–6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiters 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 Viramune 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 unverzüglich freisetzendes Viramune und wurden dann für 10 Tage auf Viramune Retardtabletten (1 x täglich 2 x 100 mg, 3 x 100 mg oder 1 x 400 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen umgestellt. Im Vergleich zu unverzüglich freisetzendem Viramune lagen C_{min,ss} und AUC_{ss} für Viramune 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 x täglichen Darreichungsform für Retardtabletten konsistent. Für Viramune Retardtabletten betragen 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 Viramune 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 Viramune 50 mg Retardtabletten als auch von Viramune 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 Viramune vergleichbar sind. Wenn eine Dosis von 200 mg nicht in zwei Dosen zu je 100 mg, sondern in 4 Dosen zu je 50 mg aufgeteilt wurde, wurde eine um 7–11 % größere Gesamtresorption bei vergleichbaren Raten für die Wirkstofffreisetzung erreicht. Der beobachtete Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen den Viramune Retardtabletten mit 50 mg und 100 mg ist nicht klinisch relevant. Die Retardtablette mit 50 mg kann als Alternative zu der etwas größeren Tablette zu 100 mg eingesetzt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose (als Monohydrat)
Hypromellose
Eisenoxid gelb
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 2 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung für die Erhaltungsdosis:

Kunststoffflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Kunststoffverschluss und Induktionsfoliendichteinlage. Die Flaschen enthalten 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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 400 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin (wasserfrei) als arzneilich wirksamen Bestandteil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 400 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Gelbe, ovale, bikonvexe Retardtabletten. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 9,3 x 19,1 mm. Eine Seite enthält die Prägung V04. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Die Retardtablette darf nicht geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken (siehe Abschnitte 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 Viramune-Tabletten oder Viramune Suspension zum Einnehmen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Viramune 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 x täglich 1 Tablette zu 200 mg unverzögert freisetzendes Viramune empfohlen. (Diese Einleitungsphase muss eingehalten werden, da sich herausgestellt hat, dass auf diese Weise weniger häufig Hautausschlag auftritt). Darauf folgt dann 1 x täglich 1 Retardtablette zu 400 mg in Kombination mit mindestens zwei weiteren antiretroviralen Substanzen.

Patienten, die bereits ein Behandlungsschema mit 2 x täglicher Einnahme von unverzögert freisetzendem Viramune befolgen:

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

Viramune 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.

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche

Entsprechend den Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche können Viramune 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 m² (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) haben.

Für Kinder ab 3 Jahren sind Retardtabletten zu 50 mg und 100 mg erhältlich.

Kinder unter 3 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Viramune Retardtabletten bei Kindern unter 3 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder unter 3 Jahren und für alle anderen Altersgruppen 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, Viramune täglich wie vorgeschrieben einzunehmen.

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase mit 200 mg / Tag ein Hautausschlag auftritt, darf die Behandlung mit Viramune 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 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune wieder auf.

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Viramune erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune 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). Viramune Retardtabletten wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Viramune 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 Hautausschläges, Hautausschläges 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 Viramune besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Viramune 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, Gesichtsoedemen, 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 Viramune 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 Viramune-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 Viramune) 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 Viramune Retardtabletten so lange nicht begonnen werden darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich unverzögert freisetzendem Viramune 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, Gesichtssödem, 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 Viramune, 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/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Wirkungen verglichen mit Frauen, deren CD4+-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ 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/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4+-Zellzahl < 400 Zellen/mm³). 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 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune erhalten und die auf Viramune 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 Viramune für die ersten 14 Tage und anschließend mit 400 mg/Tag Viramune Retardtabletten 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 Viramune-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 Viramune wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Viramune ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (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 Viramune im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Viramune 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Gewicht und metabolische Parameter:

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Im Rahmen von klinischen Studien stand Viramune 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 Viramune keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden 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) 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 Viramune nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; 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 pädiatrischen Patienten, 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: Viramune Retardtabletten enthalten in der empfohlenen Tageshöchstdosis 400 mg Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, z. B. Galactosämie, Lapp-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Daten wurden nach der Einnahme von unverzögert freisetzenden Viramune 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.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP 450 Enzyme.	Viramune und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom P450-Isoformen nicht.	Viramune und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C_{\min} n.b. Stavudin C_{\max} \leftrightarrow 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich mit historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir-Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert. Nevirapin-Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC \downarrow 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C_{\min} n.b. Zidovudin C_{\max} \downarrow 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig

		zu überwachen.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Viramune (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 Viramune Formulierungen mit unverzögerter Freisetzung).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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 Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<u>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) 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)	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

	Nevirapin C_{\max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{\min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{\max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{\min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{\max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{\min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{\max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{\min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{\max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Viramune wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{\min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{\max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{\min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{\max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<u>Erwachsene Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{\min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{\max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir 2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Viramune empfohlen. Eine Dosisanpassung von Viramune ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{\min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{\max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen, wenn diese in Kombination mit Viramune angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.

Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin-Plasmaspiegels.	Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelatine kapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien 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 Viramune 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} n.b. Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE-INHIBITOREN		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom P450 3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege - signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Viramune führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Viramune und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

ANTIBIOTIKA		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 x täglich</p>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 verglichen mit historischen Kontrollen</p>	<p>Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium-intracellulare</i>-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.</p>
<p>Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich</p>	<p>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)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Im Vergleich mit historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.</p>	<p>Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Viramune gesehen. Rifabutin und Viramune 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.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1 x täglich</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} n.b. Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 verglichen mit historischen Daten</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten behandeln müssen und eine Viramune enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.</p>

ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑100 % verglichen mit historischen Daten zur alleinigen Gabe von Nevirapin	Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel sollte diese wegen der höheren Viramune- Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.
Itraconazol 200 mg 1 x täglich	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} n.b. Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapin-Plasmaspiegel: ↑ 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen	Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C		
Adefovir	Ergebnisse von <i>in-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Viramune wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Entecavir	Entecavir ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP 450)-	Entecavir und Viramune können ohne Dosisanpassung

	Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Entecavir werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>In-vitro</i> -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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Telaprevir	Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Viramune sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen 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 Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTAZIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Es wurde keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet.	Cimetidin und Viramune können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

	Nevirapin C_{\min} ↑ 1,07	
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 Viramune veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Viramune 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 Viramune 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 Viramune hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde – mit Ausnahme der Kombination mit DMPA – nicht ermittelt.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC ↓ 1,81 (0,70-0,93) NET C_{\min} n.b. NET C_{\max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDE		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C_{\min} n.b. Methadon C_{\max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Viramune-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadon-Dosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nevirapin-Serumkonzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) 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 Viramune angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls ein Patient bereits Johanniskraut zu sich nimmt, sind Nevirapin- und möglichst auch Virenkonzentrationen zu

		<p>überprüfen und ist die Einnahme von Johanniskraut abubrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Viramune-Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann nach Absetzen von Johanniskraut 2 Wochen und länger anhalten.</p>
--	--	---

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 $> 250 \text{ mm}^3$ 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

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin behandelt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Verträglichkeitsprofils

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

Von folgenden unerwünschten Wirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Viramune Retardtabletten in Zusammenhang stehen. Die nachfolgenden Angaben zur Häufigkeit basieren auf den Rohdaten zur Nebenwirkungsinzidenz, die in den Behandlungsgruppen mit unverzögert freisetzendem Viramune (Einleitungsphase, Tabelle 1) und Viramune Retardtabletten (randomisierte Phase / Erhaltungsphase, Tabelle 2) der klinischen Studie 1100.1486, in der 1.068 Patienten Viramune und eine Therapie mit Tenofovir / Emtricitabin erhielten, beobachtet wurde.

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

Tabelle 1: Einleitungsphase mit unverzögert freisetzendem Viramune

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, Diarrhoe
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 Unterhautzellgewebes

häufig: Hautausschlag (6,7 %)
gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,2 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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, Hypertransaminaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Tabelle 2: Erhaltungsphase mit Viramune 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, Diarrhoe

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 Unterhautzellgewebes

häufig: Hautausschlag (5,7 %)
gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,6 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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, Hypertransaminasaemie), verringerter Phosphorwert im Blut, erhöhter Blutdruck

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen 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 Viramune 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 Viramune 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 Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen 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) 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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune (n = 1.068) und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Retardtabletten mit 400 mg Viramune 1 x 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 Viramune bei 1,1 % der Patienten auf. Schwerwiegende Hautausschläge traten während der randomisierten Phase bei 1,4 % der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bzw. bei 0,2 % der mit Viramune Retardtabletten behandelten Patienten auf. Lebensbedrohliche (Grad 4) Hautausschläge, die in einem vermuteten Zusammenhang mit Viramune 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 x täglich 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune erhalten hatten, randomisiert der Gruppe, die 1 x täglich Viramune 400 mg Retardtabletten (n = 295) erhielt, oder der Gruppe, bei der die Behandlung mit unverzögert freisetzendem Viramune (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 x täglich eine Einleitungs-dosis von 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune und wurden dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich zugeteilt. Alle Patienten erhielten Tenofovir und Emtricitabin als Basistherapie. Die Patienten wurden mit CD4-Zellzahlen von < 250 Zellen/mm³ (Frauen) und < 400 Zellen/mm³ (Männer) in die Studie aufgenommen. Daten zu möglichen Symptomen hepatischer Ereignisse wurden in dieser Studie prospektiv erfasst. Die Daten zur Sicherheit 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 Viramune lag bei 0,5 %. Nach der Einleitungsphase lag die Inzidenz symptomatischer hepatischer Ereignisse in der Gruppe der mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten bei 2,4 %, während sie in der mit Viramune 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 Viramune und Viramune Suspension zum Einnehmen mit 361 in klinischen Studien behandelten pädiatrischen Patienten – 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Nevirapin-Überdosierung ist kein Antidot bekannt. Es wurden Fälle von Überdosierungen mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 DANN-Polymerasen α , β , γ oder δ biologisch nicht signifikant hemmt.

Antivirale Wirkung *in vitro*

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

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

Resistenz

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

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

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 abbrechen oder bei denen es im Verlauf der Studie zu einem transienten Anstieg der Viruslast kam. Die Analyse dieser Proben von Patienten, die 2 x täglich unverzögert freisetzendes Viramune oder 1 x täglich Viramune 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 x täglich oder Retardtabletten 1 x 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 Viramune Retardtabletten behandelten Gruppe und ein Patient mit Y188N in der mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Delavirdin und Efavirenz zu erwarten. Je nach den Ergebnissen der Resistenztestung kann im Anschluss ein Regime angewandt werden, das Etravirin enthält. Eine Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und entweder HIV-Proteasehemmern, HIV-Integrase-Inhibitoren oder HIV-Entry-Inhibitoren ist unwahrscheinlich, da sich die betroffenen Zielstrukturen unterscheiden. In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und den NRTIs gering, da die Moleküle verschiedene Bindungsstellen an der reversen Transkriptase haben.

Klinische Ergebnisse

Viramune ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Klinische Studien mit Retardtabletten

Die klinische Wirksamkeit von Viramune 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 x täglichen Einnahme von unverzögert

freisetzendem Viramune auf die 1 x tägliche Einnahme von Viramune 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 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendes Viramune über 14 Tage einnahmen und dann randomisiert der Behandlung mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich oder Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x 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 1: Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie 1100.1486

	Viramune unverzögert freisetzend n = 508*	Viramune 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 (log₁₀ 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/mm³)		
– 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 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 Viramune randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des verblindeten Arzneimittels erhalten haben.

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie 1100.1486 nach 48 Wochen*

	Viramune unverzögert freisetzend n = 506	Viramune 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.

Nach Woche 48 lag die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die CD4-Zellzahl bei der Gruppe, die mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt wurde, bei 184 Zellen/mm³, während die mittlere Änderung für die mit Viramune Retardtabletten behandelte Gruppe bei 197 Zellen/mm³ lag.

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

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

	Anzahl der ansprechenden Patienten / Gesamtzahl (%)		Unterschied in % (95 %- Konfidenz- intervall)
	Viramune unverzögert freisetzend	Viramune 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.

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 Viramune und 409 Patienten Retardtabletten erhalten.

Lipidwerte, Änderung im Vergleich zu Studienbeginn

Die Änderungen der Nüchtern-Lipide im Vergleich zum Studienbeginn werden in Tabelle 4 aufgeführt.

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

	Viramune unverzögert freisetzend			Viramune 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.

Patienten, die von unverzögert freisetzendem Viramune auf Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt werden. In dieser offenen Studie wurden 443 Patienten mit einem bereits bestehenden antiviralen Behandlungsschema mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 2 x täglich und mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml im Verhältnis von 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich oder 200 mg an unverzögert freisetzendem Viramune 2 x 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. Ungefähr die Hälfte der Patienten war vor der Teilnahme an der Studie 1100.1526 mindestens drei Jahre lang mit unverzögert freisetzendem Viramune behandelt worden.

In der TRANxITION-Studie hatten 92,6 % der 2 x täglich mit 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune behandelten Patienten und 93,6 % der mit Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x 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/m² 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

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit der 400 mg und 100 mg Viramune Retardtabletten vor.

Resorption

Die Pharmakokinetik von Nevirapin wurde in einer Einzeldosis-Studie (Studie 1100.1485) mit Viramune Retardtabletten bei 17 gesunden Probanden untersucht. Die relative Bioverfügbarkeit von Nevirapin lag in der Dosierung einer Viramune 400 mg Retardtablette im Vergleich zu zwei Viramune 200 mg unverzögert freisetzenden Tabletten bei 75 %. Die mittlere maximale Nevirapin-Plasmakonzentration betrug bei einer im Durchschnitt 24,5 Stunden nach der Einnahme von Viramune 400 mg Retardtabletten durchgeführten Messung 2.060 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Viramune 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 Viramune auf Viramune Retardtabletten umgestellt wurden. Die $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$, die für Nevirapin nach 19 Tagen gemessen wurden, in denen Viramune 400 mg Retardtabletten 1 x täglich in nüchternem Zustand eingenommen wurden, betragen ungefähr 80 % bzw. 90 % der bei Patienten unter einer Dosierung mit Viramune 200 mg Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2 x 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 Viramune Retardtabletten mit einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil eingenommen wurde, betragen die Werte für $AUC_{0-24,ss}$ und $C_{min,ss}$ ungefähr 94 % bzw. 98 % der Werte, die bei Patienten gemessen wurden, die mit Viramune Tabletten mit unverzögerter Freisetzung behandelt wurden. Die beobachtete Differenz in der Pharmakokinetik von Nevirapin bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten im nüchternen oder im nicht nüchternen Zustand wird nicht als klinisch relevant eingestuft. Viramune Retardtabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Einige Patienten haben über das Auftreten von Restbestandteilen in den Faeces berichtet, die intakten Tabletten gleichen können. Auf Basis der bisher verfügbaren Daten hat sich kein Einfluss auf das therapeutische Ansprechen gezeigt. Wenn Patienten so ein Ereignis berichten, sollte man sich vergewissern, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht beeinflusst wird.

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 (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09$ 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 $\mu\text{g/ml}$ zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($n = 6$) betrug 45 % (± 5 %) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Biotransformation und Elimination

In-vivo-Studien bei Menschen und *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 2 x täglich 200 mg Nevirapin Steady-State-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^{14}C -Nevirapin ungefähr $91,4 \pm 10,5$ % der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin $81,3 \pm 11,1$ %, in den Faeces $10,1 \pm 1,5$ %). 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).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

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 Viramune Suspension zum Einnehmen oder unverzögert freisetzenden Tabletten empfohlen, um die Wirkung der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Viramune Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Die untersuchten Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie einschließlich 2 x täglich 200 mg unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune-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 substanz-eigenen Metabolismus induziert, wird durch die Einzeldosisstudie der

Einfluss der Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik bei Mehrfachgabe nicht widerspiegelt (siehe Abschnitt 4.4). Viramune Retardtabletten wurden nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion untersucht; deshalb sollte unverzögert freisetzendes Viramune angewendet werden.

Geschlecht

In der multinationalen 2NN-Studie mit unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune Retardtabletten wurden in der Studie 1100.1486 untersucht. Weibliche Patienten tendieren sowohl bei der Einnahme von Viramune Retardtabletten als auch von unverzögert freisetzendem Viramune 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 Viramune behandelten Gruppe als auch in der mit Viramune 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 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4–6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiters 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 Viramune 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 Viramune und wurden dann für 10 Tage auf Viramune Retardtabletten (1 x täglich 2 x 100 mg, 3 x 100 mg oder 1 x 400 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen umgestellt. Im Vergleich zu unverzüglich freisetzendem Viramune lagen $C_{\min,ss}$ und AUC_{ss} für Viramune 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 x täglichen Darreichungsform für Retardtabletten konsistent. Für

Viramune Retardtabletten betragen 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 Viramune 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 Viramune 50 mg Retardtabletten als auch von Viramune 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 Viramune vergleichbar sind. Wenn eine Dosis von 200 mg nicht in zwei Dosen zu je 100 mg, sondern in 4 Dosen zu je 50 mg aufgeteilt wurde, wurde eine um 7-11 % größere Gesamtresorption bei vergleichbaren Raten für die Wirkstofffreisetzung erreicht. Der beobachtete Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen den Viramune Retardtabletten mit 50 mg und 100 mg ist nicht klinisch relevant. Die Retardtablette mit 50 mg kann als Alternative zu der etwas größeren Tablette zu 100 mg eingesetzt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose (als Monohydrat)
Hypromellose
Eisenoxid gelb
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Bei Verwendung von Flaschen ist das Arzneimittel nach Anbruch 2 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung für die Erhaltungsdosis:

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

Oder

Kunststoffflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Kunststoffverschluss und Induktionsfoliendichteinlage. Die Flaschen enthalten 30 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/007 (30 Tabletten, Flasche)

EU/1/97/055/008 (30 Tabletten, Blister)

EU/1/97/055/009 (90 Tabletten, Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Viramune 200 mg Tabletten

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173 - 55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
194 00 Koropi
Griechenland

Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen sowie Viramune 400 mg, 100 mg und 50 mg Retardtabletten

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173 – 55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 200 mg Tabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten
120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 200 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 200 mg Tabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Die Packung für die Einleitungsdosis enthält 14 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 200 mg Tabletten
Nevirapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHEL FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 10 mg Nevirapin (als Hemihydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält Saccharose und Sorbitol, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 ml Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Vor Gebrauch leicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 50 mg/5 ml

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Milliliter der Suspension zum Einnehmen enthält 10 mg Nevirapin (als Hemihydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält Saccharose und Sorbitol, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 ml Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Vor Gebrauch leicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON

STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHEL FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 50 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 50 mg Retardtabletten

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 50 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 50 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHEL FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 100 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 100 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 100 mg Retardtabletten

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 100 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 100 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHEL FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 400 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 400 mg Retardtabletten

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 400 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/055/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BESCHRIFTUNG DER FALTSCHACHTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 400 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin (wasserfrei).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Enthält Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten
90 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Einmal täglich.
Im Ganzen schlucken, nicht kauen, teilen oder zerbrechen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viramune 400 mg Retardtabletten

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viramune 400 mg Retardtabletten
Nevirapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viramune 200 mg Tabletten Nevirapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?
3. Wie ist Viramune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viramune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?

Viramune gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antiretrovirale Substanzen bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Infektion durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV-1) angewendet.

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel heißt Nevirapin. Nevirapin gehört zu einer Klasse von Anti-HIV-Arzneimitteln, die nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) genannt werden. Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das das HI-Virus zur Vermehrung benötigt. Nevirapin hemmt die Funktion der reversen Transkriptase. Viramune hilft die HIV-1-Infektion zu kontrollieren, indem es die Funktion der reversen Transkriptase hemmt.

Viramune wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters angewendet. Nehmen Sie Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV ein. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

Wenn Viramune Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass die gesamte Information dieser Packungsbeilage für Ihr Kind bestimmt ist (In diesem Fall ersetzen Sie bitte beim Lesen „Sie“ durch „Ihr Kind“).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?

Viramune darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nevirapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal Viramune eingenommen und die Behandlung abgebrochen haben, weil Sie an Folgendem litten:
 - starker Hautausschlag
 - Hautausschlag in Kombination mit anderen Symptomen wie:
 - Fieber
 - Bläschenbildung
 - Geschwüre im Mund
 - Augenentzündung
 - Schwellungen im Gesicht
 - Schwellungen am gesamten Körper
 - Atemnot
 - Muskel- oder Gelenkschmerzen
 - allgemeines Krankheitsgefühl
 - Bauchschmerzen
 - überempfindliche (allergische) Reaktionen
 - Leberentzündung (Hepatitis)
- wenn Sie eine schwere Leberschädigung haben
- wenn Sie eine frühere Behandlung mit Viramune aufgrund von Veränderungen Ihrer Leberfunktion abbrechen mussten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Viramune wie vorgesehen wirkt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viramune einnehmen.

Während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune ist es sehr wichtig, dass Sie und Ihr Arzt auf Anzeichen einer Leber- oder Hautreaktion achten. Diese können schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich verlaufen. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht in den ersten 6 Behandlungswochen.

Wenn Sie schwerwiegenden Hautausschlag oder Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Hautausschlag verbunden sein können) in Verbindung mit anderen Nebenwirkungen erleiden wie

- **Fieber**
- **Bläschenbildung**
- **Geschwüre im Mund**
- **Augenentzündung**
- **Schwellungen im Gesicht**
- **Schwellungen am gesamten Körper**
- **Atemnot**
- **Muskel- oder Gelenkschmerzen**
- **allgemeines Krankheitsgefühl oder**
- **Bauchschmerzen**

MÜSSEN SIE DIE EINNAHME VON VIRAMUNE BEENDEN UND UNVERZÜGLICH MIT IHREM ARZT IN KONTAKT TRETEN, weil solche Reaktionen lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können.

Wenn Sie jemals nur leichten Hautausschlag ohne irgendwelche anderen Reaktionen entwickelt haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Einnahme von Viramune beenden müssen.

Wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine Schädigung der Leber hinweisen, wie

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

müssen Sie die Einnahme von Viramune beenden und unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie schwere Leber-, Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen während der Einnahme von Viramune entwickeln, dürfen Sie NIEMALS MEHR VIRAMUNE EINNEHMEN, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sie müssen Viramune in der von Ihrem Arzt verordneten Dosierung einnehmen. Das ist insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung wichtig (siehe weitere Hinweise im Abschnitt „Wie ist Viramune einzunehmen?“).

Die folgenden Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko, Leberprobleme zu entwickeln:

- Frauen
- Hepatitis B- oder C-Infizierte
- Patienten, die im Test von der Norm abweichende Leberfunktionswerte haben
- Nicht vorbehandelte Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)
- Vorbehandelte Patienten mit nachweisbarer HIV-1-Viruslast im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen (AIDS definierende Erkrankungen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome bereits vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich Ihres Körperfetts bemerken (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Einige Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, können eine Knochenerkrankung entwickeln, die Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) genannt wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Schwäche des Immunsystems und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin einnehmen, da in diesem Fall eine Überprüfung Ihrer weißen Blutkörperchen erforderlich ist.

Nehmen Sie Viramune nicht ein, nachdem Sie HI-Viren ausgesetzt waren, solange Sie nicht HIV-positiv getestet wurden und Ihr Arzt Ihnen die Einnahme ausdrücklich verordnet hat. Viramune kann eine HIV-Infektion nicht heilen. Daher können Sie weiterhin Infektionen und andere mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende Erkrankungen entwickeln. Sie sollten deshalb in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt verbleiben. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf Andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Prednison sollte nicht zur Behandlung eines durch Viramune verursachten Hautausschlags eingesetzt werden.

Wenn Sie orale Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) einnehmen oder andere hormonelle Verhütungsmittel während der Behandlung mit Viramune anwenden, sollten Sie zusätzlich mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) verwenden, um eine Schwangerschaft und eine weitere HIV-Übertragung zu verhindern.

Wenn Sie eine postmenopausale Hormonbehandlung bekommen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose einnehmen oder verschrieben bekommen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Viramune Tabletten können eingenommen werden von:

Kindern, die 16 Jahre oder älter sind

Kindern unter 16 Jahren

mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr
oder einer Körperoberfläche über 1,25 m²

Für kleinere Kinder ist eine flüssige Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Einnahme von Viramune zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Viramune beginnen. Ihr Arzt muss möglicherweise überprüfen, ob Ihre anderen Arzneimittel weiterhin die gewünschten Wirkungen aufweisen, und die Dosierung anpassen. Lesen Sie sorgfältig die Packungsbeilage aller anderen Arzneimittel gegen HIV, die Sie in Kombination mit Viramune einnehmen.

Es ist insbesondere wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, ob Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Arzneimittel zur Behandlung von Depression)

- Rifampicin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Makrolide, z. B. Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Fluconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen)
- Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen)
- Methadon (Arzneimittel zur Behandlung von Opiat-Abhängigen)
- Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung)
- Hormonelle Kontrazeptiva, z. B. „die Pille“
- Atazanavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Lopinavir/Ritonavir (andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Fosamprenavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Efavirenz (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Etravirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rilpivirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Delavirdin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Zidovudin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Boceprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Telaprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Elvitegravir/Cobicistat (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Ihr Arzt wird sorgfältig die Wirkung von Viramune und jedem dieser Arzneimittel überprüfen, wenn Sie sie zusammen einnehmen.

Wenn Sie eine Nierendialyse benötigen, wird Ihr Arzt erwägen, die Dosis von Viramune anzupassen. Der Grund dafür ist, dass Viramune durch die Dialyse teilweise aus Ihrem Blut ausgewaschen werden kann.

Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Einschränkungen für die Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Viramune einnehmen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion nicht zu stillen, weil es möglich ist, dass Ihr Kind über die Muttermilch mit HIV infiziert wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Viramune kann Müdigkeit auftreten. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht erforderlich. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

Viramune enthält Lactose

Viramune Tabletten enthalten Lactose (Milchzucker).

Falls Sie von Ihrem Arzt darüber informiert worden sind, dass Sie eine Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker haben, suchen Sie Ihren Arzt auf, bevor Sie Viramune einnehmen.

3. Wie ist Viramune einzunehmen?

Sie sollten Viramune nicht als einziges Arzneimittel einnehmen. Sie müssen es mit mindestens zwei anderen antiretroviralen Arzneimitteln zusammen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie besten Arzneimittel empfehlen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung:

Die Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette zu 200 mg während der ersten 14 Tage der Behandlung (Einleitungsphase). Nach 14 Tagen beträgt die übliche Dosis 2 x täglich 1 Tablette zu 200 mg.

Es ist sehr wichtig, dass Sie während der ersten 14 Tage (Einleitungsphase) nur eine Viramune Tablette täglich einnehmen. Wenn Sie einen Hautausschlag innerhalb dieser Zeitspanne entwickeln, erhöhen Sie nicht die Dosis, sondern suchen Sie Ihren Arzt auf.

Die 14-tägige Einleitungsphase verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags.

Da Viramune immer zusammen mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen Ihrer anderen Arzneimittel sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Viramune ist auch in flüssiger Form als Suspension zum Einnehmen erhältlich. Diese ist besonders geeignet, wenn

- Sie keine Tabletten schlucken können,
- ein Kind weniger als 50 kg wiegt oder
- das Kind eine Körperoberfläche von weniger als 1,25 m² hat (Ihr Arzt stellt für Sie die Körperoberfläche fest).

Sie sollten Viramune so lange anwenden, wie der Arzt es verordnet hat.

Wie weiter oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ bereits erläutert wurde, wird Ihr Arzt die Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überwachen und auf mögliche Nebenwirkungen wie Hautausschläge achten. Je nach Behandlungsverlauf entscheidet Ihr Arzt sich möglicherweise für eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Viramune. Ihr Arzt kann dann eventuell entscheiden, die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufzunehmen.

Nehmen Sie Viramune Tabletten nur oral ein. Zerkauen Sie die Tabletten nicht. Sie können Viramune zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Viramune eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Viramune als von Ihrem Arzt verordnet und in dieser Packungsbeilage angegeben wird. Derzeit gibt es wenige Erkenntnisse zu den Wirkungen von Überdosierungen mit Viramune. Fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, wenn Sie mehr Viramune eingenommen haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune vergessen haben

Lassen Sie möglichst keine Dosis aus. Wenn Sie innerhalb von 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es mehr als 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune abbrechen

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten:

- verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich,
- verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist wichtig, dass Sie Viramune weiterhin vorschriftsmäßig, wie oben beschrieben, einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie Viramune länger als 7 Tage nicht einnehmen, wird Sie Ihr Arzt anweisen, erneut mit der (oben beschriebenen) 14-tägigen Einleitungsphase zu beginnen, bevor Sie wieder 2 x täglich eine Dosis einnehmen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bereits oben unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ erwähnt wurde, sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Viramune starke, lebensgefährliche Hautausschläge und schwerwiegende Leberschädigungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune auf. Daher sind diese ein wichtiger Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung durch Ihren Arzt erforderlich ist.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zeigen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Normalerweise ist der Hautausschlag nur von leichter oder mäßiger Intensität. Bei einigen Patienten kann ein Hautausschlag, der als eine blasenbildende Hautreaktion erscheint, jedoch schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), und es sind Todesfälle bekannt geworden. In den meisten Fällen tritt sowohl ein schwerer Hautausschlag als auch leichter bis mäßig ausgeprägter Hautausschlag in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zusammen mit dem Gefühl, krank zu sein, zeigen, müssen Sie die Behandlung beenden und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auftreten. Diese Reaktionen können sich als Anaphylaxie (eine schwere Form der allergischen Reaktion) mit den folgenden Symptomen äußern:

- Hautausschläge
- Schwellungen im Gesicht
- Atemnot (Krampfzustand der Bronchialmuskulatur)
- anaphylaktischer Schock

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch als Hautausschläge auftreten, begleitet von anderen Nebenwirkungen wie:

- Fieber
- Blasenbildung der Haut

- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Augenentzündung
- Schwellungen im Gesicht
- Schwellungen am ganzen Körper
- Atemnot
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allgemeines Krankheitsgefühl
- erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion (Leber- oder Nierenversagen)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Hautausschlag und irgendeine der Nebenwirkungen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) auftreten. Solche Erscheinungen können lebensbedrohlich sein.

Während der Behandlung mit Viramune wurden von der Norm abweichende Leberfunktionen beobachtet. Dazu zählten auch einige Fälle von Leberentzündung (Hepatitis), die plötzlich und heftig sein kann (fulminante Hepatitis), und Leberversagen, beides mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie irgendeines der folgenden Symptome einer Leberschädigung bemerken, wie etwa:

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die Viramune erhielten:

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- verringerter Phosphor-Wert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen)

- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)

Bei Anwendung von Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln sind auch folgende Erscheinungen aufgetreten:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verminderung oder Abnormitäten der Wahrnehmungsfähigkeit der Haut

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Mitteln auf, mit ihrem Auftreten ist zu rechnen, wenn Viramune kombiniert mit anderen Arzneimitteln angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Viramune zurückzuführen sind.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozytopenie) auftreten, die bei Kindern häufiger ist. Eine Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie), die in Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung stehen kann, ist ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet worden.

Informieren Sie - wie beim Hautausschlag - Ihren Arzt über jede Nebenwirkung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viramune aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Blisterstreifen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viramune enthält

- Der Wirkstoff ist Nevirapin. Jede Tablette enthält 200 mg Nevirapin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - mikrokristalline Cellulose,
 - Lactose (als Monohydrat),
 - Povidon K25,
 - Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz,
 - hochdisperses Siliciumdioxid und
 - Magnesiumstearat.

Wie Viramune aussieht und Inhalt der Packung

Weißer, ovale, bikonvexe Tabletten. Eine Seite ist mit dem Code „54 193“ und einer Mittellinie zwischen der „54“ und der „193“ gekennzeichnet, die andere Seite mit dem Firmenlogo. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Viramune Tabletten werden als Blister mit 14, 60 oder 120 Tabletten pro Karton abgegeben. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Viramune ist auch als Suspension zum Einnehmen verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

oder

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
194 00 Koropi
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen Nevirapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?
3. Wie ist Viramune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viramune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?

Viramune gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antiretrovirale Substanzen bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Infektion durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV-1) angewendet.

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel heißt Nevirapin. Nevirapin gehört zu einer Klasse von Anti-HIV-Arzneimitteln, die nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) genannt werden. Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das das HI-Virus zur Vermehrung benötigt. Nevirapin hemmt die Funktion der reversen Transkriptase. Viramune hilft die HIV-1-Infektion zu kontrollieren, indem es die Funktion der reversen Transkriptase hemmt.

Viramune wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters angewendet. Nehmen Sie Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV ein. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

Wenn Viramune Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass die gesamte Information dieser Packungsbeilage für Ihr Kind bestimmt ist (In diesem Fall ersetzen Sie bitte beim Lesen „Sie“ durch „Ihr Kind“).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?

Viramune darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nevirapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal Viramune eingenommen und die Behandlung abgebrochen haben, weil Sie an Folgendem litten:
 - starker Hautausschlag
 - Hautausschlag in Kombination mit anderen Symptomen wie:
 - Fieber
 - Bläschenbildung
 - Geschwüre im Mund
 - Augenentzündung
 - Schwellungen im Gesicht
 - Schwellungen am gesamten Körper
 - Atemnot
 - Muskel- oder Gelenkschmerzen
 - allgemeines Krankheitsgefühl
 - Bauchschmerzen
 - überempfindliche (allergische) Reaktionen
 - Leberentzündung (Hepatitis)
- wenn Sie eine schwere Leberschädigung haben
- wenn Sie eine frühere Behandlung mit Viramune aufgrund von Veränderungen Ihrer Leberfunktion abbrechen mussten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Viramune wie vorgesehen wirkt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viramune einnehmen.

Während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune ist es sehr wichtig, dass Sie und Ihr Arzt auf Anzeichen einer Leber- oder Hautreaktion achten. Diese können schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich verlaufen. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht in den ersten 6 Behandlungswochen.

Wenn Sie schwerwiegenden Hautausschlag oder Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Hautausschlag verbunden sein können) in Verbindung mit anderen Nebenwirkungen erleiden wie

- **Fieber**
- **Bläschenbildung**
- **Geschwüre im Mund**
- **Augenentzündung**
- **Schwellungen im Gesicht**
- **Schwellungen am gesamten Körper**
- **Atemnot**
- **Muskel- oder Gelenkschmerzen**
- **allgemeines Krankheitsgefühl oder**
- **Bauchschmerzen**

MÜSSEN SIE DIE EINNAHME VON VIRAMUNE BEENDEN UND UNVERZÜGLICH MIT IHREM ARZT IN KONTAKT TRETEN, weil solche Reaktionen lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können.

Wenn Sie jemals nur leichten Hautausschlag ohne irgendwelche anderen Reaktionen entwickelt haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Einnahme von Viramune beenden müssen.

Wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine Schädigung der Leber hinweisen, wie

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

müssen Sie die Einnahme von Viramune beenden und unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie schwere Leber-, Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen während der Einnahme von Viramune entwickeln, dürfen Sie NIEMALS MEHR VIRAMUNE EINNEHMEN, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sie müssen Viramune in der von Ihrem Arzt verordneten Dosierung einnehmen. Das ist insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung wichtig (siehe weitere Hinweise im Abschnitt „Wie ist Viramune einzunehmen?“).

Die folgenden Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko, Leberprobleme zu entwickeln:

- Frauen
- Hepatitis B- oder C-Infizierte
- Patienten, die im Test von der Norm abweichende Leberfunktionswerte haben
- Nicht vorbehandelte Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)
- Vorbehandelte Patienten mit nachweisbarer HIV-1-Viruslast im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen (AIDS definierende Erkrankungen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome bereits vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich des Körperfetts bemerken (siehe Abschnitt 4, „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“).

Einige Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, können eine Knochenerkrankung entwickeln, die Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) genannt wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Schwäche des Immunsystems und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in

Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin einnehmen, da in diesem Fall eine Überprüfung Ihrer weißen Blutkörperchen erforderlich ist.

Nehmen Sie Viramune nicht ein, nachdem Sie HI-Viren ausgesetzt waren, solange Sie nicht HIV-positiv getestet wurden und Ihr Arzt Ihnen die Einnahme ausdrücklich verordnet hat. Viramune kann eine HIV-Infektion nicht heilen. Daher können Sie weiterhin Infektionen und andere mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende Erkrankungen entwickeln. Sie sollten deshalb in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt verbleiben. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf Andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Prednison sollte nicht zur Behandlung eines durch Viramune verursachten Hautausschlags eingesetzt werden.

Wenn Sie orale Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) einnehmen oder andere hormonelle Verhütungsmittel während der Behandlung mit Viramune anwenden, sollten Sie zusätzlich mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) verwenden, um eine Schwangerschaft und eine weitere HIV-Übertragung zu verhindern.

Wenn Sie eine postmenopausale Hormonbehandlung bekommen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose einnehmen oder verschrieben bekommen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Viramune Suspension zum Einnehmen kann von Kindern aller Altersgruppen eingenommen werden. Befolgen Sie immer die genauen Anweisungen des Arztes Ihres Kindes.

Viramune ist auch als Tabletten erhältlich.

Viramune Tabletten können eingenommen werden von:

- Kindern, die 16 Jahre oder älter sind
- Kindern unter 16 Jahren
 - mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr
 - oder einer Körperoberfläche über 1,25 m²

Einnahme von Viramune zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Viramune beginnen. Ihr Arzt muss möglicherweise überprüfen, ob Ihre anderen Arzneimittel weiterhin die gewünschten Wirkungen aufweisen und die Dosierung anpassen. Lesen Sie sorgfältig die Packungsbeilage aller anderen Arzneimittel gegen HIV, die Sie in Kombination mit Viramune einnehmen.

Es ist insbesondere wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, ob Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Arzneimittel zur Behandlung von Depression)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Makrolide, z. B. Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Fluconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)

- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Methadon (Arzneimittel zur Behandlung von Opiat-Abhängigen)
- Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung)
- Hormonelle Kontrazeptiva, z. B. „die Pille“
- Atazanavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Lopinavir/Ritonavir (andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Fosamprenavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Efavirenz (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Etravirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rilpivirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Delavirdin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Zidovudin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Boceprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Telaprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Elvitegravir/Cobicistat (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Ihr Arzt wird sorgfältig die Wirkung von Viramune und jedem dieser Arzneimittel überprüfen, wenn Sie sie zusammen einnehmen.

Wenn Sie eine Nierendialyse benötigen, wird Ihr Arzt erwägen, die Dosis von Viramune anzupassen. Der Grund dafür ist, dass Viramune durch die Dialyse teilweise aus Ihrem Blut ausgewaschen werden kann.

Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Einschränkungen für die Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Viramune einnehmen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion nicht zu stillen, weil es möglich ist, dass Ihr Kind über die Muttermilch mit HIV infiziert wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Viramune kann Müdigkeit auftreten. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht erforderlich. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

Viramune enthält Lactose, Sorbitol, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat

Viramune Suspension zum Einnehmen enthält pro ml 150 mg Saccharose und 162 mg Sorbitol. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus in Betracht zu ziehen.

Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass bei Ihnen eine Unverträglichkeit gegen einige Zucker vorliegt, fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Viramune Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Diese Hilfsstoffe können im Laufe der Zeit allergische Reaktionen auslösen.

3. Wie ist Viramune einzunehmen?

Sie sollten Viramune nicht als einziges Arzneimittel einnehmen. Sie müssen es mit mindestens zwei anderen antiretroviralen Arzneimitteln zusammen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie besten Arzneimittel empfehlen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis ist für Erwachsene stets dieselbe (20 ml).

Der Arzt Ihres Kindes wird die erforderliche Einzeldosis für Ihr Kind errechnen. Dabei werden Alter und Körpergewicht oder die Körperoberfläche des Kindes berücksichtigt. Vergewissern Sie sich, dass Ihnen der Arzt deutlich sagt, welche Dosierung Sie Ihrem Kind geben müssen.

Erwachsene

Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1 x täglich 20 ml (200 mg) während der ersten 14 Tage der Behandlung (Einleitungsphase). Nach 14 Tagen beträgt die übliche Dosis 2 x täglich 20 ml (200 mg).

Es ist sehr wichtig, dass Sie während der ersten 14 Tage (Einleitungsphase) nur 20 ml Viramune täglich einnehmen. Wenn Sie einen Hautausschlag innerhalb dieser Zeitspanne entwickeln, erhöhen Sie nicht die Dosis, sondern suchen Sie Ihren Arzt auf.

Viramune ist für Erwachsene (Patienten ab 16 Jahren) auch in Form von Tabletten zu 200 mg erhältlich.

Kinder

Die Dosis für Kinder beträgt während der ersten 14 Behandlungstage (Einleitungsphase) 1 x täglich 4 mg/kg Körpergewicht oder 150 mg/m² Körperoberfläche. Danach wird Ihr Kind auf ein 2 x tägliches Dosierungsschema umgestellt und der Arzt Ihres Kindes wird die richtige Dosierung entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche Ihres Kindes bestimmen.

Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind während der ersten 14 Tage (Einleitungsphase) Viramune nur 1 x täglich einnimmt. Wenn Ihr Kind einen Hautausschlag innerhalb dieser Zeitspanne entwickelt, erhöhen Sie nicht die Dosis, sondern suchen Sie den Arzt Ihres Kindes auf.

Viramune ist für ältere Kinder, besonders Jugendliche, mit einem Körpergewicht > 50 kg oder einer Körperoberfläche > 1,25 m² auch in Form von Tabletten zu 200 mg erhältlich. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie genau über die richtige Dosierung für Ihr Kind informieren. Der Arzt Ihres Kindes wird regelmäßig das Gewicht oder die Körperoberfläche Ihres Kindes prüfen, damit sichergestellt ist, dass die richtige Dosierung erfolgt.

Sollten Sie unsicher sein, fragen Sie unbedingt den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker.

Messen Sie die genaue Dosierung mit Hilfe der beigelegten Spritze und des Adapters folgendermaßen ab:

1. Schütteln Sie die Flasche leicht.
2. Öffnen Sie die Flasche.
3. Verbinden Sie den Kunststoff-Adapter mit dem Flaschenhals, indem Sie erst aufdrücken und dann den Adapter festschrauben. Vergewissern Sie sich, dass der Adapter fest sitzt.
4. Setzen Sie die Spritze in den Adapter ein. Vergewissern Sie sich, dass die Spritze fest sitzt.
5. Drehen Sie die Flasche mit Adapter und Spritze nach unten und entnehmen Sie die erforderliche Dosis Viramune Suspension zum Einnehmen.

6. Sie können höchstens jeweils 5 ml entnehmen. Wenn eine höhere Dosis erforderlich ist, wiederholen Sie bitte die Schritte 4. bis 5.

Die Flasche kann mit dem am Adapter befestigten Deckel verschlossen und so aufbewahrt werden.

Falls Sie als Erwachsener sich für ein anderes Messbehältnis (z. B. Tasse oder Teelöffel) entscheiden, stellen Sie bitte sicher, dass Sie die Dosis vollständig einnehmen. Ein Teil von Viramune könnte sonst in der Tasse oder auf dem Löffel verbleiben.

Die 14-tägige Einleitungsphase verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags.

Da Viramune immer zusammen mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen zu den anderen Arzneimitteln sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Sie sollten Viramune so lange anwenden, wie der Arzt es verordnet hat.

Wie weiter oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ bereits erläutert wurde, wird der Arzt Ihre Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überwachen und auf mögliche Nebenwirkungen wie Hautausschläge achten. Je nach Behandlungsverlauf entscheidet Ihr Arzt sich möglicherweise für eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Viramune. Ihr Arzt kann dann eventuell entscheiden, die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufzunehmen.

Viramune Suspension zum Einnehmen ist eine flüssige Suspension, die nur oral eingenommen werden darf. Schütteln Sie die Flasche gut, bevor Sie Ihr Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Viramune eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Viramune als von Ihrem Arzt verordnet und in dieser Packungsbeilage angegeben wird. Derzeit gibt es wenige Erkenntnisse zu den Wirkungen von Überdosierungen mit Viramune. Fragen Sie bitte den Arzt um Rat, wenn Sie mehr Viramune eingenommen haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune vergessen haben

Lassen Sie möglichst keine Dosis aus. Wenn Sie innerhalb von 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es mehr als 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune abbrechen

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten:

- verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich,
- verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist wichtig, dass Sie Viramune weiterhin vorschriftsmäßig, wie oben beschrieben, anwenden, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie Viramune länger als 7 Tage nicht einnehmen, wird Sie Ihr Arzt anweisen, erneut mit der (oben beschriebenen) 14-tägigen Einleitungsphase zu beginnen, bevor Sie wieder 2 x täglich eine Dosis einnehmen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bereits oben unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ erwähnt wurde, sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Viramune starke, lebensgefährliche Hautausschläge und schwerwiegende Leberschädigungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune auf. Daher sind diese ein wichtiger Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung durch Ihren Arzt erforderlich ist.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zeigen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Normalerweise ist der Hautausschlag nur von leichter oder mäßiger Intensität. Bei einigen Patienten kann ein Hautausschlag, der als eine blasenbildende Hautreaktion erscheint, jedoch schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), und es sind Todesfälle bekannt geworden. In den meisten Fällen tritt sowohl ein schwerer Hautausschlag als auch leichter bis mäßig ausgeprägter Hautausschlag in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zusammen mit dem Gefühl, krank zu sein, zeigen, müssen Sie die Behandlung beenden und unverzüglich den Arzt aufsuchen. Bitte achten Sie besonders auf Ausschläge, die Ihr Kind bekommt. Auch wenn diese normal erscheinen (wie z. B. Ausschläge durch Windeln), könnten sie tatsächlich durch Viramune verursacht sein. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes.

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auftreten. Diese Reaktionen können sich als Anaphylaxie (eine schwere Form der allergischen Reaktion) mit den folgenden Symptomen äußern:

- Hautausschläge
- Schwellungen im Gesicht
- Atemnot (Krampfzustand der Bronchialmuskulatur)
- anaphylaktischer Schock

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch als Hautausschläge auftreten, begleitet von anderen Nebenwirkungen wie:

- Fieber
- Blasenbildung der Haut
- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Augenentzündung
- Schwellungen im Gesicht
- Schwellungen am ganzen Körper
- Atemnot
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allgemeines Krankheitsgefühl
- erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion (Leber- oder Nierenversagen)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Hautausschlag und irgendeine der Nebenwirkungen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) auftreten. Solche Erscheinungen können lebensbedrohlich sein.

Während der Behandlung mit Viramune wurden von der Norm abweichende Leberfunktionen beobachtet. Dazu zählten auch einige Fälle von Leberentzündung (Hepatitis), die plötzlich und heftig sein kann (fulminante Hepatitis), und Leberversagen, beides mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie irgendeines der folgenden Symptome einer Leberschädigung bemerken, wie etwa:

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die Viramune erhielten:

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- verringerter Phosphor-Wert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen)

- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)

Bei Anwendung von Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln sind auch folgende Erscheinungen aufgetreten:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verminderung oder Abnormitäten der Wahrnehmungsfähigkeit der Haut

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Mitteln auf, mit ihrem Auftreten ist zu rechnen, wenn Viramune kombiniert mit anderen Arzneimitteln angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Viramune zurückzuführen sind.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozytopenie) auftreten, die bei Kindern häufiger ist. Eine Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie), die in Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung stehen kann, ist ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet worden. Informieren Sie - wie beim Hautausschlag - Ihren Arzt über jede Nebenwirkung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viramune aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Flasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Viramune sollte innerhalb von 6 Monaten nach dem Öffnen der Flasche aufgebraucht werden. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viramune enthält

- Der Wirkstoff ist Nevirapin. 1 Milliliter enthält 10 mg des arzneilich wirksamen Bestandteils Nevirapin (als Nevirapin Hemihydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Carbomer,
Methyl-4-hydroxybenzoat,
Propyl-4-hydroxybenzoat,
Sorbitol,
Saccharose,
Polysorbat 80,
Natriumhydroxid und
Wasser.

Wie Viramune aussieht und Inhalt der Packung

Viramune Suspension zum Einnehmen ist eine weiße bis gelblich weiße homogene Suspension.

Viramune Suspension zum Einnehmen wird als Suspension zum Einnehmen in einer Plastikflasche mit 240 ml Suspension pro Flasche abgegeben. Zur Abmessung der korrekten Dosis ist eine Dosierspritze aus Plastik beigelegt.

Viramune ist auch in Form von 200 mg Tabletten für ältere Kinder und Erwachsene verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viramune 100 mg Retardtabletten Viramune 50 mg Retardtabletten Nevirapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?
3. Wie ist Viramune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viramune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?

Viramune gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antiretrovirale Substanzen bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Infektion durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV-1) angewendet.

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel heißt Nevirapin. Nevirapin gehört zu einer Klasse von Anti-HIV-Arzneimitteln, die nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) genannt werden. Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das das HI-Virus zur Vermehrung benötigt. Nevirapin hemmt die Funktion der reversen Transkriptase. Viramune hilft die HIV-1-Infektion zu kontrollieren, indem es die Funktion der reversen Transkriptase hemmt.

Viramune wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angewendet. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken. Nehmen Sie Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV ein. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

Viramune Retardtabletten dürfen nur nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einer anderen Viramune-Zubereitung (unverzögert freisetzende Tabletten oder Suspension) angewendet werden, sofern Sie nicht bereits Viramune einnehmen und auf Retardtabletten umgestellt werden.

Wenn Viramune Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass die Information der gesamten Packungsbeilage für Ihr Kind gilt (bitte ersetzen Sie beim Lesen „Sie“ durch „Ihr Kind“).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?

Viramune darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nevirapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal Viramune eingenommen und die Behandlung abgebrochen haben, weil Sie an Folgendem litten:
 - starker Hautausschlag
 - Hautausschlag in Kombination mit anderen Symptomen wie:
 - Fieber
 - Bläschenbildung
 - Geschwüre im Mund
 - Augenentzündung
 - Schwellungen im Gesicht
 - Schwellungen am gesamten Körper
 - Atemnot
 - Muskel- oder Gelenkschmerzen
 - allgemeines Krankheitsgefühl
 - Bauchschmerzen
 - überempfindliche (allergische) Reaktionen
 - Leberentzündung (Hepatitis)
- wenn Sie eine schwere Leberschädigung haben
- wenn Sie eine frühere Behandlung mit Viramune aufgrund von Veränderungen Ihrer Leberfunktion abbrechen mussten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Viramune wie vorgesehen wirkt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viramune einnehmen.

Während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune ist es sehr wichtig, dass Sie und Ihr Arzt auf Anzeichen einer Leber- oder Hautreaktion achten. Diese können schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich verlaufen. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht in den ersten 6 Behandlungswochen.

Wenn Sie schwerwiegenden Hautausschlag oder Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Hautausschlag verbunden sein können) in Verbindung mit anderen Nebenwirkungen erleiden wie

- **Fieber**
- **Bläschenbildung**
- **Geschwüre im Mund**
- **Augenentzündung**
- **Schwellungen im Gesicht**
- **Schwellungen am gesamten Körper**
- **Atemnot**
- **Muskel- oder Gelenkschmerzen**
- **allgemeines Krankheitsgefühl oder**
- **Bauchschmerzen**

MÜSSEN SIE DIE EINNAHME VON VIRAMUNE BEENDEN UND UNVERZÜGLICH MIT IHREM ARZT IN KONTAKT TRETEN, weil solche Reaktionen lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können.

Wenn Sie jemals nur leichten Hautausschlag ohne irgendwelche anderen Reaktionen entwickelt haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Einnahme von Viramune beenden müssen.

Wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine Schädigung der Leber hinweisen, wie

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

müssen Sie die Einnahme von Viramune beenden und unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie schwere Leber-, Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen während der Einnahme von Viramune entwickeln, dürfen Sie NIEMALS MEHR VIRAMUNE EINNEHMEN, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sie müssen Viramune in der von Ihrem Arzt verordneten Dosierung einnehmen. Das ist insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung wichtig (siehe weitere Hinweise im Abschnitt „Wie ist Viramune einzunehmen?“).

Die folgenden Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko, Leberprobleme zu entwickeln:

- Frauen
- Hepatitis B- oder C-Infizierte
- Patienten, die im Test von der Norm abweichende Leberfunktionswerte haben
- Nicht vorbehandelte Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)
- Vorbehandelte Patienten mit nachweisbarer HIV-1-Viruslast im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen (AIDS definierende Erkrankungen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome bereits vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich Ihres Körperfetts bemerken (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Einige Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, können eine Knochenerkrankung entwickeln, die Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) genannt wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Schwäche des Immunsystems und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin einnehmen, da in diesem Fall eine Überprüfung Ihrer weißen Blutkörperchen erforderlich ist.

Nehmen Sie Viramune nicht ein, nachdem Sie HI-Viren ausgesetzt waren, solange Sie nicht HIV-positiv getestet wurden und Ihr Arzt Ihnen die Einnahme ausdrücklich verordnet hat. Viramune kann eine HIV-Infektion nicht heilen. Daher können Sie weiterhin Infektionen und andere mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende Erkrankungen entwickeln. Sie sollten deshalb in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt verbleiben. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf Andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Prednison sollte nicht zur Behandlung eines durch Viramune verursachten Hautausschlags eingesetzt werden.

Wenn Sie orale Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) einnehmen oder andere hormonelle Verhütungsmittel während der Behandlung mit Viramune anwenden, sollten Sie zusätzlich mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) verwenden, um eine Schwangerschaft und eine weitere HIV-Übertragung zu verhindern.

Wenn Sie eine postmenopausale Hormonbehandlung bekommen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose einnehmen oder verschrieben bekommen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Viramune Retardtabletten oder Teile von Tabletten können gelegentlich im Stuhl (Faeces) auftreten und gesehen werden. Diese können wie ganze Tabletten aussehen, aber es hat sich nicht herausgestellt, dass sie die Wirksamkeit von Nevirapin beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Tablettenstücke in Ihren Faeces finden.

Kinder und Jugendliche

Viramune 50 mg oder 100 mg Retardtabletten können von Kindern ab 3 Jahren eingenommen werden. Folgen Sie stets den Anweisungen des Arztes Ihres Kindes.

Für kleinere Kinder, einschließlich Neugeborener, ist eine flüssige Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Einnahme von Viramune zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Viramune beginnen. Ihr Arzt muss möglicherweise überprüfen, ob Ihre anderen Arzneimittel weiterhin die gewünschten Wirkungen aufweisen, und die Dosierung anpassen. Lesen Sie sorgfältig die Packungsbeilage aller anderen Arzneimittel gegen HIV, die Sie in Kombination mit Viramune einnehmen.

Es ist insbesondere wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, ob Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Arzneimittel zur Behandlung von Depression)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Makrolide, z. B. Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Fluconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Methadon (Arzneimittel zur Behandlung von Opiat-Abhängigen)
- Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung)
- Hormonelle Kontrazeptiva, z. B. „die Pille“
- Atazanavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Lopinavir/Ritonavir (andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Fosamprenavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Efavirenz (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Etravirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rilpivirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Delavirdin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Zidovudin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Boceprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Telaprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Elvitegravir/Cobicistat (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Ihr Arzt wird sorgfältig die Wirkung von Viramune und jedem dieser Arzneimittel überprüfen, wenn Sie sie zusammen einnehmen.

Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Einschränkungen für die Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Viramune einnehmen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion nicht zu stillen, weil es möglich ist, dass Ihr Kind über die Muttermilch mit HIV infiziert wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Viramune kann Müdigkeit auftreten. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

Viramune enthält Lactose

Viramune Retardtabletten enthalten Lactose (Milchzucker).

Falls Sie von Ihrem Arzt darüber informiert worden sind, dass Sie eine Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker haben, suchen Sie Ihren Arzt auf, bevor Sie Viramune einnehmen.

3. Wie ist Viramune einzunehmen?

Sie sollten Viramune nicht als einziges Arzneimittel einnehmen. Sie müssen es mit mindestens zwei anderen antiretroviralen Arzneimitteln zusammen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie besten Arzneimittel empfehlen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung:

Erwachsene

Erwachsene sollten Viramune 50 mg Retardtabletten oder 100 mg Retardtabletten nicht anwenden. Sie sollten stattdessen nach der Einleitungsphase Viramune 400 mg Retardtabletten einnehmen.

Kinder

Viramune Retardtabletten dürfen nur bei Kindern ab 3 Jahren angewendet werden. Für jüngere Kinder (ab der Geburt) ist eine Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis für Ihr Kind berechnen. Für die Berechnung der Dosis werden das Alter Ihres Kindes und das Gewicht oder die Körperoberfläche Ihres Kindes berücksichtigt. Achten Sie darauf, dass der Arzt Ihres Kindes Ihnen deutlich sagt, welche Dosis Sie Ihrem Kind verabreichen müssen.

Die Dosis für Ihr Kind beträgt 4 mg/kg Körpergewicht oder 150 mg/m² Körperoberfläche 1 x täglich während der ersten 14 Tage der Behandlung („Einleitungsphase“) mit Viramune Suspension zum Einnehmen. Danach wird ihr Kind auf Viramune Retardtabletten 1 x täglich umgestellt und der Arzt Ihres Kindes wird auf der Basis des Gewichts oder der Körperoberfläche Ihres Kindes die richtige Dosis und die Stärke der Retardtabletten bestimmen.

Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind während der ersten 14 Tage („Einleitungsphase“) die Viramune Suspension zum Einnehmen nur 1 x täglich einnimmt. Wenn bei Ihrem Kind während dieser Phase Hautausschlag auftritt, darf nicht mit der Einnahme der Viramune Retardtabletten begonnen werden. Konsultieren Sie in diesem Fall zunächst den Arzt Ihres Kindes.

Der Arzt Ihres Kindes wird engmaschig das Alter, das Gewicht oder die Körperoberfläche Ihres Kindes kontrollieren, um sicherzustellen, dass Ihr Kind die richtige Dosis erhält. Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich bitte mit dem Arzt Ihres Kindes in Verbindung.

Die 14-tägige Einleitungsphase verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags.

Patienten, die bereits mit Tabletten mit unverzügter Freisetzung oder einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden, können ohne Einleitungsphase auf Retardtabletten umgestellt werden.

Da Viramune immer zusammen mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen Ihrer anderen Arzneimittel sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Viramune ist auch als Retardtabletten zu 400 mg für eine 1 x tägliche Anwendung nach der Einleitungsphase für Kinder in Abhängigkeit von Ihrem Alter und Körpergewicht (Körperoberfläche) erhältlich. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie genau über die richtige Dosis für Ihr Kind informieren.

Sie sollten Viramune so lange anwenden, wie der Arzt es verordnet hat.

Wie weiter oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ bereits erläutert wurde, wird Ihr Arzt die Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überwachen und auf mögliche Nebenwirkungen wie Hautausschläge achten. Je nach Behandlungsverlauf entscheidet Ihr Arzt sich möglicherweise für eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Viramune. Ihr Arzt kann dann eventuell entscheiden, die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufzunehmen.

Wenn bei Ihnen eine Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, nehmen Sie bitte unabhängig von deren Schweregrad ausschließlich Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen.

Nehmen Sie Viramune Retardtabletten oral ein. Zerkauen Sie die Retardtabletten nicht. Sie können Viramune zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Viramune eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Viramune als von Ihrem Arzt verordnet und in dieser Packungsbeilage angegeben wird. Derzeit gibt es wenige Erkenntnisse zu den Wirkungen von Überdosierungen mit Viramune. Fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, wenn Sie mehr Viramune eingenommen haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune vergessen haben

Lassen Sie möglichst keine Dosis aus. Wenn Sie innerhalb von 12 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es mehr als 12 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune abbrechen

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten:

- verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich,
- verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist wichtig, dass Sie Viramune weiterhin vorschriftsmäßig, wie oben beschrieben, einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie Viramune länger als 7 Tage nicht einnehmen, wird Sie Ihr Arzt anweisen, erneut mit der (oben beschriebenen) 14-tägigen Einleitungsphase mit Viramune Suspension zum Einnehmen zu beginnen, bevor Sie wieder 1 x täglich eine Dosis Viramune Retardtabletten einnehmen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bereits oben unter „*Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viramune ist erforderlich*“ erwähnt wurde, sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Viramune starke, lebensgefährliche Hautausschläge und schwerwiegende Leberschädigungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune auf. Daher sind diese ein

wichtiger Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung durch Ihren Arzt erforderlich ist.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zeigen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Normalerweise ist der Hautausschlag nur von leichter oder mäßiger Intensität. Bei einigen Patienten kann ein Hautausschlag, der als eine blasenbildende Hautreaktion erscheint, jedoch schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), und es sind Todesfälle bekannt geworden. In den meisten Fällen tritt sowohl ein schwerer Hautausschlag als auch leichter bis mäßig ausgeprägter Hautausschlag in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zusammen mit dem Gefühl, krank zu sein, zeigen, müssen Sie die Behandlung beenden und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auftreten. Diese Reaktionen können sich als Anaphylaxie (eine schwere Form der allergischen Reaktion) mit den folgenden Symptomen äußern:

- Hautausschläge
- Schwellungen im Gesicht
- Atemnot (Krampfzustand der Bronchialmuskulatur)
- anaphylaktischer Schock

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch als Hautausschläge auftreten, begleitet von anderen Nebenwirkungen wie:

- Fieber
- Blasenbildung der Haut
- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Augenentzündung
- Schwellungen im Gesicht
- Schwellungen am ganzen Körper
- Atemnot
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allgemeines Krankheitsgefühl
- erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion (Leber- oder Nierenversagen)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Hautausschlag und irgendeine der Nebenwirkungen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) auftreten. Solche Erscheinungen können lebensbedrohlich sein.

Während der Behandlung mit Viramune wurden von der Norm abweichende Leberfunktionen beobachtet. Dazu zählten auch einige Fälle von Leberentzündung (Hepatitis), die plötzlich und heftig sein kann (fulminante Hepatitis), und Leberversagen, beides mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie irgendeines der folgenden Symptome einer Leberschädigung bemerken, wie etwa:

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die Viramune 200 mg Tabletten während der 14-tägigen Einleitungsphase erhielten:

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Durchfall
- Müdigkeit

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)
- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest
- erniedrigter Phosphorwert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen)

- Leberentzündung (Hepatitis)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die 1 x täglich Viramune Retardtabletten während der Erhaltungsphase erhielten:

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Müdigkeit
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest
- Fieber
- Erbrechen
- Durchfall

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)
- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)

- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- erniedrigter Phosphorwert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Bei Anwendung von Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln sind auch folgende Erscheinungen aufgetreten:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verminderung oder Abnormitäten der Wahrnehmungsfähigkeit der Haut

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Mitteln auf, mit ihrem Auftreten ist zu rechnen, wenn Viramune kombiniert mit anderen Arzneimitteln angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Viramune zurückzuführen sind.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozytopenie) auftreten, die bei Kindern häufiger ist. Eine Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie), die in Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung stehen kann, ist ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet worden. Informieren Sie - wie beim Hautausschlag - Ihren Arzt über jede Nebenwirkung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viramune aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Öffnen der Flasche sollte Viramune innerhalb von 2 Monaten verbraucht werden. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viramune enthält

- Der Wirkstoff ist Nevirapin. Jede Retardtablette enthält 100 mg oder 50 mg Nevirapin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose (als Monohydrat), Hypromellose, Eisenoxid gelb und Magnesiumstearat.

Wie Viramune aussieht und Inhalt der Packung

Viramune 100 mg Retardtabletten sind gelb, rund und bikonvex. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 9 mm. Eine Seite enthält die Prägung V1. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Viramune 100 mg Retardtabletten werden in Flaschen mit 90 Tabletten abgegeben.

Viramune 50 mg Retardtabletten sind gelb, rund und bikonvex. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 7 mm. Eine Seite enthält die Prägung V5. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Viramune 50 mg Retardtabletten werden in Flaschen mit 180 Tabletten abgegeben.

Viramune ist auch als Suspension zum Einnehmen, Tabletten oder Retardtabletten in höheren Stärken verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viramune 400 mg Retardtabletten Nevirapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?
3. Wie ist Viramune einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viramune aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viramune und wofür wird es angewendet?

Viramune gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antiretrovirale Substanzen bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Infektion durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV-1) angewendet.

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel heißt Nevirapin. Nevirapin gehört zu einer Klasse von Anti-HIV-Arzneimitteln, die nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) genannt werden. Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das das HI-Virus zur Vermehrung benötigt. Nevirapin hemmt die Funktion der reversen Transkriptase. Viramune hilft die HIV-1-Infektion zu kontrollieren, indem es die Funktion der reversen Transkriptase hemmt.

Viramune wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angewendet. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken. Nehmen Sie Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV ein. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

Viramune Retardtabletten dürfen nur nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einer anderen Viramune-Zubereitung (unverzögert freisetzende Tabletten oder Suspension) angewendet werden, sofern Sie nicht bereits Viramune einnehmen und auf Retardtabletten umgestellt werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viramune beachten?

Viramune darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nevirapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal Viramune eingenommen und die Behandlung abgebrochen haben, weil Sie an Folgendem litten:
 - starker Hautausschlag
 - Hautausschlag in Kombination mit anderen Symptomen wie:
 - Fieber
 - Bläschenbildung
 - Geschwüre im Mund
 - Augenentzündung
 - Schwellungen im Gesicht
 - Schwellungen am gesamten Körper
 - Atemnot
 - Muskel- oder Gelenkschmerzen
 - allgemeines Krankheitsgefühl
 - Bauchschmerzen
 - überempfindliche (allergische) Reaktionen
 - Leberentzündung (Hepatitis)
- wenn Sie eine schwere Leberschädigung haben
- wenn Sie eine frühere Behandlung mit Viramune aufgrund von Veränderungen Ihrer Leberfunktion abbrechen mussten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Viramune wie vorgesehen wirkt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viramune einnehmen.

Während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune ist es sehr wichtig, dass Sie und Ihr Arzt auf Anzeichen einer Leber- oder Hautreaktion achten. Diese können schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich verlaufen. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht in den ersten 6 Behandlungswochen.

Wenn Sie schwerwiegenden Hautausschlag oder Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Hautausschlag verbunden sein können) in Verbindung mit anderen Nebenwirkungen erleiden wie

- **Fieber**
- **Bläschenbildung**
- **Geschwüre im Mund**
- **Augenentzündung**
- **Schwellungen im Gesicht**
- **Schwellungen am gesamten Körper**
- **Atemnot**
- **Muskel- oder Gelenkschmerzen**
- **allgemeines Krankheitsgefühl oder**
- **Bauchschmerzen**

MÜSSEN SIE DIE EINNAHME VON VIRAMUNE BEENDEN UND UNVERZÜGLICH MIT IHREM ARZT IN KONTAKT TRETEN, weil solche Reaktionen lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können.

Wenn Sie jemals nur leichten Hautausschlag ohne irgendwelche anderen Reaktionen entwickelt haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Einnahme von Viramune beenden müssen.

Wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine Schädigung der Leber hinweisen, wie

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

müssen Sie die Einnahme von Viramune beenden und unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie schwere Leber-, Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen während der Einnahme von Viramune entwickeln, dürfen Sie NIEMALS MEHR VIRAMUNE EINNEHMEN, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sie müssen Viramune in der von Ihrem Arzt verordneten Dosierung einnehmen. Das ist insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung wichtig (siehe weitere Hinweise im Abschnitt „Wie ist Viramune einzunehmen?“).

Die folgenden Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko, Leberprobleme zu entwickeln:

- Frauen
- Hepatitis B- oder C-Infizierte
- Patienten, die im Test von der Norm abweichende Leberfunktionswerte haben
- Nicht vorbehandelte Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)
- Vorbehandelte Patienten mit nachweisbarer HIV-1-Viruslast im Plasma und höherer CD4+-Zellzahl zu Beginn der Viramune-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen (AIDS definierende Erkrankungen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome bereits vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich Ihres Körperfetts bemerken (siehe Abschnitt 4, „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“).

Einige Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, können eine Knochenerkrankung entwickeln, die Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) genannt wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Schwäche des Immunsystems und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in

Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin einnehmen, da in diesem Fall eine Überprüfung Ihrer weißen Blutkörperchen erforderlich ist.

Nehmen Sie Viramune nicht ein, nachdem Sie HI-Viren ausgesetzt waren, solange Sie nicht HIV-positiv getestet wurden und Ihr Arzt Ihnen die Einnahme ausdrücklich verordnet hat. Viramune kann eine HIV-Infektion nicht heilen. Daher können Sie weiterhin Infektionen und andere mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende Erkrankungen entwickeln. Sie sollten deshalb in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt verbleiben. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf Andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Prednison sollte nicht zur Behandlung eines durch Viramune verursachten Hautausschlags eingesetzt werden.

Wenn Sie orale Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) einnehmen oder andere hormonelle Verhütungsmittel während der Behandlung mit Viramune anwenden, sollten Sie zusätzlich mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) verwenden, um eine Schwangerschaft und eine weitere HIV-Übertragung zu verhindern.

Wenn Sie eine postmenopausale Hormonbehandlung bekommen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose einnehmen oder verschrieben bekommen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Viramune Retardtabletten oder Teile von Tabletten können gelegentlich im Stuhl (Faeces) auftreten und gesehen werden. Diese können wie ganze Tabletten aussehen, aber es hat sich nicht herausgestellt, dass sie die Wirksamkeit von Nevirapin beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Tablettenstücke in Ihren Faeces finden.

Kinder und Jugendliche

Viramune 400 mg Retardtabletten können von Kindern eingenommen werden, die

- mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen
- zwischen 3 und 8 Jahre alt sind und mindestens 25 kg wiegen
- mindestens eine Körperoberfläche von 1,17 m² haben

Für kleinere Kinder sind auch Retardtabletten in niedriger Stärke oder eine Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Einnahme von Viramune zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Viramune beginnen. Ihr Arzt muss möglicherweise überprüfen, ob Ihre anderen Arzneimittel weiterhin die gewünschten Wirkungen aufweisen, und die Dosierung anpassen. Lesen Sie sorgfältig die Packungsbeilage aller anderen Arzneimittel gegen HIV, die Sie in Kombination mit Viramune einnehmen.

Es ist insbesondere wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, ob Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Arzneimittel zur Behandlung von Depression)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)

- Makrolide, z. B. Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Fluconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Methadon (Arzneimittel zur Behandlung von Opiat-Abhängigen)
- Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung)
- Hormonelle Kontrazeptiva, z. B. „die Pille“
- Atazanavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Lopinavir/Ritonavir (andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Fosamprenavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Efavirenz (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Etravirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rilpivirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Delavirdin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Zidovudin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Boceprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Telaprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Elvitegravir/Cobicistat (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Ihr Arzt wird sorgfältig die Wirkung von Viramune und jedem dieser Arzneimittel überprüfen, wenn Sie sie zusammen einnehmen.

Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Einschränkungen für die Einnahme von Viramune zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Viramune einnehmen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion nicht zu stillen, weil es möglich ist, dass Ihr Kind über die Muttermilch mit HIV infiziert wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Viramune kann Müdigkeit auftreten. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

Viramune enthält Lactose

Viramune Retardtabletten enthalten Lactose (Milchzucker).

Falls Sie von Ihrem Arzt darüber informiert worden sind, dass Sie eine Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker haben, suchen Sie Ihren Arzt auf, bevor Sie Viramune einnehmen.

3. Wie ist Viramune einzunehmen?

Sie sollten Viramune nicht als einziges Arzneimittel einnehmen. Sie müssen es mit mindestens zwei anderen antiretroviralen Arzneimitteln zusammen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie besten Arzneimittel empfehlen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung:

Erwachsene

Die Dosis von Viramune beträgt 1 x täglich 1 Tablette zu 200 mg während der ersten 14 Tage der Behandlung (Einleitungsphase). Für diese Einleitungsphase ist eine Starterpackung mit 200 mg Viramune Tabletten verfügbar. Nach 14 Tagen beträgt die übliche Dosis von Viramune 1 x täglich 1 Retardtablette zu 400 mg.

Es ist sehr wichtig, dass Sie während der ersten 14 Tage (Einleitungsphase) nur 1 Tablette Viramune täglich einnehmen. Wenn Sie einen Hautausschlag innerhalb dieser Zeitspanne entwickeln, beginnen Sie nicht mit Viramune Retardtabletten, sondern suchen Sie Ihren Arzt auf.

Die 14-tägige Einleitungsphase verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags.

Patienten, die bereits mit Tabletten mit unverzögerter Freisetzung oder einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden, können ohne Einleitungsphase auf Retardtabletten umgestellt werden.

Da Viramune immer zusammen mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen Ihrer anderen Arzneimittel sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Viramune ist auch als niedriger dosierte Retardtabletten (für Kinder über 3 Jahre nach der Einleitungsphase) oder als Suspension zum Einnehmen (für alle Altersgruppen) erhältlich.

Sie sollten Viramune so lange anwenden, wie der Arzt es verordnet hat.

Wie weiter oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ bereits erläutert wurde, wird Ihr Arzt die Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überwachen und auf mögliche Nebenwirkungen wie Hautausschläge achten. Je nach Behandlungsverlauf entscheidet Ihr Arzt sich möglicherweise für eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Viramune. Ihr Arzt kann dann eventuell entscheiden, die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufzunehmen.

Wenn bei Ihnen eine Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, nehmen Sie bitte unabhängig von deren Schweregrad ausschließlich Viramune 200 mg Tabletten oder Viramune 50 mg / 5 ml Suspension zum Einnehmen.

Nehmen Sie Viramune Retardtabletten oral ein. Zerkauen Sie die Retardtabletten nicht. Sie können Viramune zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Viramune eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Viramune als von Ihrem Arzt verordnet und in dieser Packungsbeilage angegeben wird. Derzeit gibt es wenige Erkenntnisse zu den Wirkungen von Überdosierungen mit Viramune. Fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, wenn Sie mehr Viramune eingenommen haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune vergessen haben

Lassen Sie möglichst keine Dosis aus. Wenn Sie innerhalb von 12 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es mehr als 12 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Viramune abbrechen

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten:

- verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich,
- verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist wichtig, dass Sie Viramune weiterhin vorschriftsmäßig, wie oben beschrieben, einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie Viramune länger als 7 Tage nicht einnehmen, wird Sie Ihr Arzt anweisen, erneut mit der (oben beschriebenen) 14-tägigen Einleitungsphase mit Viramune Tabletten zu beginnen, bevor Sie wieder 1 x täglich eine Dosis Viramune Retardtabletten einnehmen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bereits oben unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ erwähnt wurde, sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Viramune starke, lebensgefährliche Hautausschläge und schwerwiegende Leberschädigungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Viramune auf. Daher sind diese ein wichtiger Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung durch Ihren Arzt erforderlich ist.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zeigen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Normalerweise ist der Hautausschlag nur von leichter oder mäßiger Intensität. Bei einigen Patienten kann ein Hautausschlag, der als eine blasenbildende Hautreaktion erscheint, jedoch schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), und es sind Todesfälle bekannt geworden. In den meisten Fällen tritt sowohl ein schwerer Hautausschlag als auch leichter bis mäßig ausgeprägter Hautausschlag in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zusammen mit dem Gefühl, krank zu sein, zeigen, müssen Sie die Behandlung beenden und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auftreten. Diese Reaktionen können sich als Anaphylaxie (eine schwere Form der allergischen Reaktion) mit den folgenden Symptomen äußern:

- Hautausschläge
- Schwellungen im Gesicht
- Atemnot (Krampfzustand der Bronchialmuskulatur)
- anaphylaktischer Schock

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch als Hautausschläge auftreten, begleitet von anderen Nebenwirkungen wie:

- Fieber
- Blasenbildung der Haut
- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Augenentzündung
- Schwellungen im Gesicht
- Schwellungen am ganzen Körper
- Atemnot
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- allgemeines Krankheitsgefühl
- erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion (Leber- oder Nierenversagen)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Hautausschlag und irgendeine der Nebenwirkungen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) auftreten. Solche Erscheinungen können lebensbedrohlich sein.

Während der Behandlung mit Viramune wurden von der Norm abweichende Leberfunktionen beobachtet. Dazu zählten auch einige Fälle von Leberentzündung (Hepatitis), die plötzlich und heftig sein kann (fulminante Hepatitis), und Leberversagen, beides mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie irgendeines der folgenden Symptome einer Leberschädigung bemerken, wie etwa:

- Appetitlosigkeit
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Bauchschmerzen

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die Viramune 200 mg Tabletten während der 14-tägigen Einleitungsphase erhielten:

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Durchfall
- Müdigkeit

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)
- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Erbrechen
- Muskelschmerzen

- Gelenkschmerzen
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest
- erniedrigter Phosphorwert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Selten: (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen)

- Leberentzündung (Hepatitis)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die 1 x täglich Viramune Retardtabletten während der Erhaltungsphase erhielten:

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Gefühl, krank zu sein (Übelkeit)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Müdigkeit
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest
- Fieber
- Erbrechen
- Durchfall

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)
- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (Angioödem)
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- erniedrigter Phosphorwert im Blut
- erhöhter Blutdruck

Bei Anwendung von Viramune in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln sind auch folgende Erscheinungen aufgetreten:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verminderung oder Abnormitäten der Wahrnehmungsfähigkeit der Haut

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Mitteln auf, mit ihrem Auftreten ist zu rechnen, wenn Viramune kombiniert mit anderen Arzneimitteln angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Viramune zurückzuführen sind.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozytopenie) auftreten, die bei Kindern häufiger ist. Eine Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie), die in Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung stehen kann, ist ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet worden. Informieren Sie - wie beim Hautausschlag - Ihren Arzt über jede Nebenwirkung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viramune aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blisterstreifen oder der Flasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Öffnen der Flasche sollte Viramune innerhalb von 2 Monaten verbraucht werden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viramune enthält

- Der Wirkstoff ist Nevirapin. Jede Retardtablette enthält 400 mg Nevirapin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose (als Monohydrat), Hypromellose, Eisenoxid gelb und Magnesiumstearat.

Wie Viramune aussieht und Inhalt der Packung

Viramune 400 mg Retardtabletten sind gelb, oval und bikonvex. Die Retardtabletten haben einen Durchmesser von ungefähr 9,3 x 19,1 mm. Eine Seite enthält die Prägung V04. Die andere Seite ist mit dem Firmenlogo versehen. Viramune 400 mg Retardtabletten werden in Blisterpackungen mit 30 oder 90 Retardtabletten abgegeben. Alternativ sind Viramune 400 mg Retardtabletten in Flaschen mit 30 Stück erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Viramune ist auch als Suspension zum Einnehmen, Tabletten oder Retardtabletten in niedrigeren Stärken verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.