

Кратка характеристика на продукта

1. Наименование на лекарствения продукт

VIRAMUNE®

Вирамун

таблетки 200 mg

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 200 mg nevirapine anhydrate (лекарствено вещество).

За помощни вещества виж 6.1

3. Лекарствена форма

Таблетки

Таблетките Viramune 200 mg са бели, овални и биконвексни. На едната страна е гравирани кода "54 193" с черта разделяща "54" от "193". На другата страна е изобразен символа на компанията.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Viramune е показан като част от комбинирана терапия за антивирусно лечение на HIV-1 инфектирани пациенти с напреднал или прогресивен имунодефицит (*виж раздел 4.4*). Повечето от наблюденията с nevirapine са направени, когато той е приложен в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). Към настоящия момент има недостатъчно данни за ефективността на последваща употреба от тройна комбинация, включваща протеазни инхибитори (ПИ), след лечение с Viramune (*виж раздел 5.1*).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Пациенти над 16 години

Препоръчаната доза от Viramune е 1 таблетка от 200 mg дневно през първите 14 дни (този период на постепенно натоварване трябва да бъде спазен поради факта, че с това се намалява честотата на обривите), се последва от 1 таблетка от 200 mg 2 пъти дневно в комбинация с най-малко два допълнителни антиретровирусни агента, каквито пациентът не е използвал преди това. Когато Viramune е приложен като монотерапия, бързо и във всички случаи се появява резистентен вирус. Затова Viramune трябва винаги да бъде прилаган в комбинирана терапия. За едновременно прилагана антиретровирусна терапия трябва да бъде спазвана препоръчаната от производителя доза и мониториране.

Деца (подрастващи)

При следване схемата на дозиране, описана по-горе, Viramune 200 mg таблетки е подходящ за по-големи деца, особено подрастващи под 16 годишна възраст с тегло 50 и над 50 kg. За деца от тази възрастова група с тегло под 50 kg е подходяща пероралната суспензия, която може да бъде дозирана в зависимост от телесното тегло (вж. Кратка характеристика на продукта на Viramune – суспензия за перорална употреба).

Съображения за определяне на подходяща дозировка:

Преди започване на терапия с Viramune и през съответни интервали по време на терапията трябва да се проведат клинични химични тестове, които включват тестове за чернодробна функция.

При токсични прояви, изискващи прекъсване на терапията с Viramune, виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".

Пациенти, при които се появят обриви по време на 14-дневния период на натоварване с 200 mg/ден, не трябва да повишават дозата Viramune, докато обривът не премине. Обривът трябва да бъде внимателно наблюдаван (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Пациенти, които прекъсват приемането на Viramune за повече от 7 дни, трябва да започнат отново лечението с препоръчаната дозировка – 1 таблетка 200 mg дневно за първите 14 дни (натоварване), последвана от 1 таблетка от 200 mg 2 пъти дневно.

Viramune трябва да бъде предписван от лекари, които имат опит при лечението на HIV-инфекции.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества в лекарството.

Viramune не трябва да се прилага отново при пациенти, при които се е наложило прекъсване, поради тежък обрив или обрив, придружен с клинични симптоми, реакции на свръхчувствителност или клинично изявен хепатит, дължащ се на nevirapine.

Viramune не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане или при пациенти, които преди лечението с Viramune имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ALAT се стабилизират до < 5 UNL.

Viramune не трябва да се прилага отново при пациенти, които са имали ASAT или ALAT > 5 UNL по време на лечение с Viramune и при които след повторно приложение на Viramune отново е настъпило влошаване на чернодробните функции. (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти, подложени на терапия с Viramune не трябва да използват продукти, съдържащи Hypericum perforatum, тъй като е възможно редуциране на плазмените нива на nevirapine и намаляване на клиничния ефект (виж раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Наличните фармакокинетични данни сочат, че едновременната употреба на рифампицин и Viramune не е препоръчана (виж раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въз основа на фармакодинамичните данни (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства), Viramune трябва да се прилага най-малко с два други антиретровирусни агента.

Първите 18 седмици от терапията с Viramune са критичен период, който изисква внимателно проследяване на пациентите, за да се открие потенциалната поява на тежки и животозастрашаващи кожни реакции (включително случаи на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза) или тежък хепатит/чернодробна недостатъчност. Рискът от възникване на чернодробни нарушения и кожни реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. *Въпреки това, рискът от възникване на чернодробни нарушения продължава и след този период и пациентите трябва да бъдат проследяването на чести интервали. Женският пол и високите стойности на CD4 клетките при започване на лечението излагат пациентите на по-висок риск от възникване на чернодробни нежелани реакции. Освен, когато ползата надвишава риска от терапията, не трябва да се започва приема на Viramune от възрастни пациенти от женски пол със стойности на CD4 клетките по-големи от 250 клетки/mm³ или от възрастни пациенти от мъжки пол със стойности на CD4 клетките по-големи от 400 клетки/mm³. Прези заключения*



се базират на появата на сериозна и животозастрашаваща хепатотоксичност в контролирани и неконтролирани проучвания.

В някои случаи чернодробните нарушения прогресират независимо, че лечението е прекъснато. Пациентите, при които се появят симптоми на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва да прекратят приема на Viramune и да се подложат незабавно на медицински преглед. Приема на Viramune трябва да се възстановява след възникване на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност.

Дозировката трябва да се спазва стриктно, особено през 14 дневния период на натоварване (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Кожни реакции

При пациенти, третирани с Viramune са наблюдавани тежки и животозастрашаващи кожни реакции, включително смъртни случаи, главно през първите 6 седмици от терапията. Наблюдавани са били случаи на Stevens-Johnson syndrome (SJS), токсична епидермална некролиза и реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обриви, клинични симптоми и висцерални усложнения. Пациентите трябва да бъдат интензивно проследявани през първите 18 седмици на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, ако се наблюдават изолирани обриви. Лечението с Viramune трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, развиващ тежки кожни реакции или обрив, характеризиращ се с клинични прояви (повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение), включително синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Лечението с Viramune трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, който е показал реакции на свръхчувствителност (характеризиращи се с обрив с клинични симптоми с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция), виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Приложението на Viramune над препоръчителните дози може да доведе до увеличаване на честотата и сериозността на кожните реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Едновременното приложение с преднизон (40 mg/ден през първите 14 дни на лечението с Viramune) не намалява развитието на Viramune-свързаните обриви и може да е свързано с увеличаване честотата на поява и тежестта на обривите през първите 6 седмици от лечението.

Идентифицирани са някои рискови фактори за развитието на тежки кожни реакции. Те включват неспазване на началната дозировка от 200 mg дневно по време на периода на натоварване и продължителен интервал от време между началните симптоми и консултацията с лекар. При жените се забелязва по-голям риск от възникване на обрив, отколкото при мъжете, независимо дали лечението, което провеждат съдържа или не Viramune.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че основната проява на токсичност на Viramune е обривът. Те трябва да бъдат посъветвани, незабавно да съобщят на своя лекар, ако се появи обрив и без да отлагат да се консултират веднага след поява на симптомите. Повечето случаи на обриви, свързани с Viramune се наблюдават през първите 6 седмици от началото на терапията. Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за появата на обрив по време на този период. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че при поява на някакъв обрив по време на двуседмичния период на натоварване, дозата няма да се повишава докато обривът не изчезне.

Пациентите, при които се наблюдава тежък обрив или обрив, свързан с клинични симптоми като повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение, трябва да прекъснат



лечението **и да се подложат незабавно на медицински преглед**. При такива пациенти не трябва да се започва отново лечение с Viramune.

Ако при пациентите се появи обрив, за който се предполага, че е свързан с Viramune, трябва да се направят изследвания на чернодробните функции. Лечението с Viramune трябва бъде трайно преустановено при пациентите със средно до голямо увеличение на стойностите (ASAT или ALAT > 5 UNL).

При поява на реакции на свръхчувствителност (характеризирани се с обрив с клинични симптоми като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция), лечението с Viramune трябва да се прекъсне окончателно, без последващо подновяване.

Чернодробни реакции

При пациенти, лекувани с Viramune, са наблюдавани тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фатален флуминантен хепатит. Първите 18 седмици от лечението са критичен период, който изисква внимателно проследяване. Рискът от възникване на чернодробни нарушения е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, съществува риск и след този период и наблюдението трябва да продължи на чести интервали през целия период на лечение.

Пациентите от женски пол и пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките са изложени на по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции.

При жените съществува три пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции, често свързани с обрив, отколкото при мъжете (5,8% спрямо 2,2%), а пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките при започване на лечението с Viramune са изложени на по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции след прилагане на Viramune.

Данните от ретроспективен анализ показват, че при жени с брой CD4 клетки > 250 клетки/мм³ съществува дванадесет пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни нежелани реакции, в сравнение с жените с брой CD4 клетки < 250 клетки/мм³ (11,0% спрямо 0,9%). Повишен риск се наблюдава и при мъже с брой CD4 клетки > 400 клетки/мм³ (6,3% спрямо 1,2% за мъжете с брой CD4 клетки < 400 клетки/мм³).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че чернодробните реакции са основна токсична проява на лечението с Viramune, изискваща внимателно проследяване през първите 18 седмици. Те трябва да бъдат информирани, че при поява на симптоми, предполагащи наличие на хепатит, **трябва да прекратят приема на Viramune и да се подложат незабавно на медицински преглед, който да включва изследвания на чернодробните функции.**

Чернодробно проследяване

Има съобщения за абнормно чернодробно функциониране при лечение с Viramune, особено през първите няколко седмици.

Често се описват асимптоматични колебания в чернодробните ензими, които не са непременно противопоказание за приложението на Viramune. Асимптоматичното повишаване на GGT не е противопоказание за продължаване на лечението.

Проследяването на чернодробната функция трябва да се извършва на всеки 2 седмици през първите два месеца от лечението, на третия месец и регулярно след това. Препоръчва се също чернодробното проследяване да се извършва ако пациентите усетят прояви или симптоми, предполагащи хепатит и/или реакции на свръхчувствителност.

Ако ASAT или ALAT ≥ 2,5 ULN (горна граница на нормата) преди или в периода на лечение, чернодробните функции трябва да бъдат проследявани по-често по време на обичайните



клинични визити. Viramune не трябва да се използва при пациенти, които преди лечението с Viramune имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL.

Лекарите и пациентите трябва да бъдат бдителни при наличие на предвестници или симптоми на хепатит, като анорексия, гадене, жълтеница, билирубинурия, ахолични изпражнения, хепатомегалия или чернодробна чувствителност /болезненост/. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет.

Ако ASAT или ALAT се повишат до > 5 UNL в периода на лечение, употребата на Viramune трябва незабавно да бъде преустановена. Ако стойностите на ASAT и ALAT се върнат към базовите и ако не се наблюдават клинични прояви или симптоми на хепатит, обрив, общи симптоми или находки предполагащи органна дисфункция, може да се въведе отново Viramune според индивидуалния случай при начална дозировка от 200 mg/ден за 14 дни, последвани от 400 mg/ден. При тези случаи се изисква по-често проследяване на чернодробната функция. Ако се появят отново нарушения на чернодробната функция, лечението с Viramune трябва да бъде трайно преустановено.

Ако се появи клинично изявен хепатит, характеризиращ се с анорексия, гадене, повръщане, жълтеница и лабораторни находки (като средни или тежки нарушения в тестовите за чернодробна функция (с изключение на GGT), лечението с Viramune трябва да бъде окончателно преустановено. Viramune не трябва да се въвежда отново при пациенти, при които се е наложило окончателно прекъсване, поради клинично изявен хепатит, дължащ се на Viramune.

Чернодробна болест

Не е установена безопасността и ефикасността на Viramune при пациенти със значими предшествващи чернодробни нарушения. Viramune е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж раздел 4.3. Противопоказания). При пациенти с хроничен хепатит В или С, които са подложени на комбинирана антиретровирусна терапията съществува повишен риск от възникване на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирална терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид съответната лекарствената информация за тези продукти.

При пациентите със съществуваща преди лечението чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е налице повишена честота на отклоненията в чернодробните функции в периода на прилагане на комбинираната антиретровирусна терапията и те трябва да бъдат проследяване според установената практика. Ако съществуват данни за влошена чернодробна болест, трябва да се обмисли възможността за прекъсване или прекратяване на лечението при тези пациенти.

Профилактика след контакт с вируса

При индивиди с HIV-инфекция, лекувани продължително с Viramune за профилактика след контакт с вируса (неразрешена употреба) се съобщава за случаи на тежка хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация. Използването на Viramune в рамките на специфични проучвания за профилактика след контакт с вируса не е оценявано, особено по отношение продължителността на лечението **и по тази причина определено не се препоръчва.**

Други предупреждения

Комбинираното лечение с Viramune не е средство за окончателно излекуване на HIV-1 инфекция; пациентите могат да продължат да боледуват от заболявания, свързани с напреднала HIV-1 инфекция, включително с изявата на опортюнистични инфекции.



За сега не са известни дългосрочни резултати от приложението на nevirapine. Комбинираната терапия с Viramune не е показала намаляване на риска от предаване на HIV-1 на други хора при полов контакт или при заразяване по кръвен път.

Комбинираното антиретровирусно лечение при пациенти с HIV-1 инфекция се свързва с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия). Засега не са изяснени дългосрочните последици от това. Познанието за механизмите на възникване е непълно. Хипотезира се наличието на връзка между висцералната липоматоза и ПИ от една страна и липоатрофията и НИОТ. По-високият риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст, и с фактори свързани с лекарствата като по-голяма продължителност на антиретровирусно лечение и свързани с това метаболитни нарушения. Клиничната оценка трябва да включва оценка за наличие на телесни белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обсъди измерването на серумните липиди и глюкозата в кръвта на гладно. Липидните разстройства трябва да се лекуват по подходящ начин (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Nevirapine може да взаимодейства с някои лекарствени продукти, поради това пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщят на своя лекар за употребата на други лекарства. Пероралните контрацептиви и другите хормонални методи за контрол на раждаемостта не трябва да бъдат използвани като единствен метод на контрацепция при жени, приемащи Viramune, тъй като nevirapine може да понижи плазмената концентрация на тези лекарства. Поради тази причина и за намаляване риска от предаване на HIV се препоръчва бариерна контрацепция (напр. кондоми). При приложение на перорални контрацептиви за хормонална регулация по време на терапията с Viramune, терапевтичният ефект трябва да бъде мониториран.

Фармакокинетичните тестове са информативни за това, че при пациенти с умерена чернодробна дисфункция Viramune трябва да се прилага с внимание. Той не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна дисфункция. Като цяло резултатите резултатите говорят, че при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция (с степен по класификацията на Child-Pugh ≤ 7) не се налага промяна в дозировката на Viramune. При пациенти с бъбречна дисфункция, които са на диализа, фармакокинетичните данни говорят, че добавянето на 200 mg Viramune след всяка диализа към провежданото лечение с Viramune помага за преодоляването на ефекта на диализата върху клирънса на nevirapine. Пациенти с клирънс ≥ 20 ml/min не изискват промяна в дозирането на Viramune (виж 5.2 Фармакокинетични свойства)

Синдром на имунна реактивация

*В периода на започване на комбинирано антиретровирусно лечение при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични проявления или влошаване на симптомите. Обикновени, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираното антиретровирусно лечение. Съответни примери за това са цитомегаловирусен ринит, генерализирани и/или фокални микробактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и при необходимост да бъдат лекувани.*

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Нуклеозидни аналози: Не се изисква регулиране на дозата при прием на Viramune в комбинация с zidovudine, didanosine или zalcitabine. Когато са били обединени данните от 2 клинични наблюдения с zidovudine (n=33), при които HIV-1-заразените пациенти са получили Viramune 400 mg дневно самостоятелно или в комбинация с 200-300 mg/ден didanosine или 0,375 до 0,75 mg/ден zalcitabine при основна терапия с zidovudine, nevirapine



предизвиква незначимо намаляване от 13 % в областта под кривата (AUC) на zidovudine и незначимо повишаване от 5,8 % в zidovudine C_{max} . В подгрупата пациенти (n=6), при които е приложен Viramune 400 mg/ден и didanosine при основна zidovudine терапия, nevirapine предизвиква значимо понижаване от 32 % в zidovudine AUC и незначимо понижаване от 27 % в zidovudine C_{max} . Тези данни показват, че zidovudine няма ефект върху фармакокинетиката на nevirapine. При едно кръстосано изпитване nevirapine не е показал ефект върху steady-state фармакокинетиката нито на didanosine (n=18), нито на zalcitabine (n=6).

Резултатите от 36-дневно проучване при HIV-инфектирани пациенти (n=25), при които е приложен Viramune, нелфинавир (750 mg три пъти дневно) и ставудин (30-40 mg два пъти дневно) не са показали статистически значими промени в AUC или C_{max} на ставудин. Още повече, при едно популационно фармакокинетично проучване на 90 пациенти, определени да получат ламивудин с Viramune или плацебо не са показали промени в клирънса и обема на разпределение ламивудин, което не предполага индукционен ефект на nevirapine върху клирънса на ламивудин.

Не –нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ): Резултатите от едно клинично проучване (n=14) сочат, че steady-state фармакокинетичните параметри на nevirapine не се повлияват при едновременно прилагане на ефавиренц. Нивата на ефавиренц, обаче, са значимо намалени в присъствието на nevirapine. Областта под кривата на ефавиренц намалява с 22%, а C_{min} – с 36%. При едновременно прилагане на nevirapine, може да се наложи дозата ефавиренц да се повиши до 800mg веднъж дневно.

Протеазни инхибитори: Nevirapine е слаб до умерен индуктор на чернодробния ензим CYP3A; поради това е възможно едновременното му приложение с протеазни инхибитори (също метаболизиращи от CYP3A) да доведе до промяна в плазмените концентрации на някои от агентите.

Резултатите от клинично изпитване (n = 31) с HIV-заразени пациенти, получили Viramune и саквинавир (твърди желатинови капсули; 600 mg три пъти дневно) са показали, че тяхното едновременно приложение довежда до основно понижаване от 24 % (p=0,041) в областта под кривата на saquinavir (AUC) и незначителни промени в плазмените нива на nevirapine. Поради това взаимодействие намаляването на нивата на saquinavir може допълнително да намали граничните плазмени нива на saquinavir, които са достигнати с твърдата желатинова капсула.

Друго проучване (n = 20) оценява еднократен дневен прием на савинавир меки желатинозни капсули (мжк) и 100 mg доза ритонавир. Всички пациенти приемат и Viramune. Резултатите сочат, че комбинацията от саквинавир мжк и 100 mg ритонавир нямат измерим ефект върху фармакокинетичните параметри на nevirapine, в сравнение с контроли от минали проучвания. Ефектът на nevirapine върху фармакокинетиката на саквинавир в присъствието на 100 mg ритонавир е скромен и без клинична значимост.

Резултатите от клинично изпитване (n = 25) с HIV-заразени пациенти, получили Viramune и индинавир (800 mg q8h) са показали, че тяхното едновременно приложение довежда средно до 28 % понижаване (p<0,01) в индинавир AUC и незначителна промяна в плазмените нива на nevirapine. Не се е достигнало до окончателни клинични заключения по отношение на потенциалното влияние на едновременно приложение на nevirapine и индинавир. Увеличаването на дозата на индинавир до 1000 mg q8h трябва да се обсъди, когато индинавир се дава с nevirapine 200 mg два пъти дневно; няма налични данни, обаче, които да доказват, че краткотрайната или продължителна антивирусна активност на индинавир 1000 mg q8h с nevirapine 200 mg два пъти дневно ще се различава от тази на индинавир 800 mg q8h с nevirapine 200 mg два пъти дневно.

Резултатите от клинично изпитване (n = 25) с HIV-заразени пациенти, получили Viramune и ритонавир (600 mg два пъти дневно) [при използване на режим на постепенно повишаване



на дозата] показват, че тяхното едновременно приложение не довежда до значима промяна в плазмените нива на ритонавир или nevirapine.

Резултатите от 36-дневно проучване при HIV-инфектирани пациенти (n=25), получили nevirapine, нелфинавир (750 mg три пъти дневно) и ставудин (30-40 mg два пъти дневно) не са показали статистически значими промени във фармакокинетичните параметри на нелфинавир след добавяне на nevirapine (AUC + 4%, C_{max} + 14% и C_{min} - 2%). В сравнение с предишните контроли нивата на nevirapine са непроменени.

При едновременно приложение на nevirapine с някои от тези три протеазни инхибитори, прилагани в комбинация не са отбелязани данни за увеличени проблеми в профила на безопасност.

Съобщава се, че едновременното прилагане на nevirapine и лопинавир/ритонавир 400/100 mg (три капсули) два пъти дневно при HIV-инфектирани пациенти води до понижаване на AUC на лопинавир с 27% в сравнение с предишни данни. Въпреки че, клиничната връзка на тези наблюдения не е напълно установена, се препоръчва повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 533/133 mg (четири капсули) два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с nevirapine.

Резултатите от фармакокинетични проучвания при деца са сходни с тези при възрастни. Едновременното прилагане с nevirapine води до понижаване на AUC на лопинавир с 22% (съотношението на AUC е 0,78; 0,56-1,09) и до понижаване на C_{min} на лопинавир с 55% (съотношението на C_{min} е 0,45; 0,25-0,82).

При деца трябва да се има предвид повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 300/75 mg/m² когато се приема в комбинация с nevirapine, особено при пациент, при които се подозира намалена чувствителност към лопинавир/ритонавир.

Кетоконазол: При едно проучване приложението на nevirapine 200 mg два пъти дневно с кетоконазол 400 mg q.d. е довело до значимо понижаване (63% средно понижаване на кетоконазол AUC и 40% средно понижаване на кетоконазол C_{max}). В същото проучване приложението на кетоконазол е довело до 15-28% повишаване на плазмените нива на nevirapine, сравнено с предишни контроли. Кетоконазол и Viramune не трябва да бъдат давани едновременно. Ефектите на nevirapine върху итраконазол не са известни.

Флуконазол: Едновременното прилагане на флуконазол и Viramune води до приблизително 100% повишаване в нивата на nevirapine в сравнение с предишни данни от самостоятелно прилагане на Viramune. При едновременното прилагане на тези два продукта трябва да се внимава поради риска от повишено излагане на nevirapine. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Nevirapine няма клинично приложим ефект върху флуконазол.

Перорални контрацептиви: Пероралните контрацептиви не трябва да бъдат използвани като единствен метод за контрол на раждаемостта при HIV-инфектирани пациенти. Препоръчват се други форми на контрацепция (напр. бариерни методи) при пациенти, подложени на лечение с Viramune. Установено е фармакокинетично взаимодействие. Наблюдавано е съвместно приложение на nevirapine 200 mg два пъти дневно с еднократна доза на перорален контрацептив, съдържащ ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg и norethindron (NET) 1.0 mg. Сравнено с плазмените концентрации преди приложението на nevirapine, средната AUC за 17α-EE, беше значително намалена с 29% след 28 дни дозиране с nevirapine. Наблюдава се значителна редукция на средното време на наличие в организма и времето на полуживот. Значителна беше и редукцията (18%) в средната AUC на NET, без промени в средното време на наличие в организма или времето на полуживот. Величината на тези ефекти изисква дозата на пероралните контрацептиви, използвани с nevirapine, да бъде така съобразена, че да осигури адекватен терапевтичен ефект, при показания различни от контрацепция (напр. ендометриоза).



Други лекарства, метаболизиращи от CYP3A: Nevirapine е индуктор на CYP3A и потенциално на CYP2B6, с максимална индукция, проявяваща се в рамките на 2-4 седмици след започване на терапия с мултиплена доза. Основавайки се на известния метаболизъм на метадон, nevirapine може да понижи плазмените концентрации на метадон при засилване на неговия чернодробен метаболизъм. Съобщен е наркотичен абстинентен синдром при пациенти, третирани едновременно с Viramune и метадон. Лекуваните с метадон пациенти, започващи терапия с Viramune, трябва да бъдат проследени за абстиненция и дозата на метадон трябва съответно да бъде променена.

Други съединения, които са субстрати на CYP3A и CYP2B6 могат да покажат намалени плазмени концентрации при едновременно приложение с Viramune. Поради това се препоръчва внимателното мониториране на терапевтичната ефективност на P450-метаболизиращите лекарства, когато се приемат в комбинация с Viramune.

CYP изоензимни инхибитори: Резултатите от проучването на взаимодействието nevirapine-klaritromicin (n=18) са довели до значителна редукция в klaritromicin AUC (30%) и C_{max} (-21%), но значително увеличаване на AUC (58%) и C_{max} (62%) на активния метаболит 14-OH klaritromicin. Наблюдавано е значително увеличаване на nevirapine C_{min} (28%) и незначително увеличаване на nevirapine AUC (26%) и C_{max} (24%). Тези резултати показват, че не е необходимо определяне на дозата за klaritromicin и Viramune при едновременното приложение на двата продукта. Препоръчва се непосредствено проследяване на чернодробните аномалии и активността към *Mycobacterium avium* – интрацелуларен комплекс (MAC).

Мониторирането на steady-state плазмените концентрации на nevirapine при пациенти, третирани продължително с Viramune, е показало колебания в концентрациите на nevirapine при пациенти, получили циметидин (+ 7%, n=13).

CYP изоензимни индуктори: Едно открито проучване за определяне на ефектите на nevirapine върху steady-state фармакокинетиката на рифампицин не е довело до значителна промяна в рифампицин C_{max} и AUC. Обратно, рифампицин довежда до значително понижаване на nevirapine AUC (-58%), C_{max} (-50%) и C_{min} (-68%), сравнени с предишни данни.

Според наличните фармакокинетични данни едновременното прилагане на рифампицин и Viramune не се препоръчва. Ето защо тези продукти не трябва да се използват в комбинация. Лекарите, на които се налага да лекуват пациенти със съпътстваща туберкулоза и използват медикаментозен режим, включващ Viramune, трябва да обмислят използването на рифабутин вместо рифампицин. Рифабутин и Viramune могат да се използват едновременно без да се налага промяна на дозите (виж по-долу). Лекарите могат да обмислят като алтернатива преминаването към тройна комбинация НИОТ за определен период от време, в зависимост от медикаментозното лечение на туберкулозата. (виж 4.3 Противопоказания)

При фармакокинетично проучване на едновременно приложение на Viramune и рифабутин, отчетеният резултат показва незначително повишение на steady-state AUC (12 % средно), незначително 3% намаление на C_{minss} и значително 20% повишение на C_{maxss} . Отбелязани бяха незначителни промени в AUC, C_{minss} или C_{maxss} на 25-O-desacetyl-rifabutin (активен метаболит на рифабутин). Установено беше статистически значимо увеличение на установения клирънс на nevirapine (9%), сравнен с предишни данни. Резултатите от проучването подкрепят твърдението, че няма клинично значимо взаимодействие между nevirapine и рифабутин. Следователно, двата продукта могат да се прилагат едновременно, без необходимост от промяна на дозата, но с внимателно проследяване на нежеланите лекарствени реакции.

Варфарин: Взаимодействието между nevirapine и антитромботичния агент варфарин е сложно с потенциал както за повишаване, така и за понижаване на времето на съсирване при едновременна употреба. Общият ефект от взаимодействието може да се промени по



време на първите няколко седмици от едновременното прилагане или при прекратяването на лечението с Viramune. По тази причина се налага внимателно проследяване на нивото на антикоагулация.

Hypericum perforatum: Серумните нива на nevirapine може да спаднат при едновременна употреба с тази билка. Това се дължи на индукция на метаболизиращите ензими и/или транспортните протеини от тази билка. По тази причина Viramune не бива да се комбинира с билкови препарати, съдържащи Hypericum perforatum. Ако пациентът вече взима тази билка проверете нивата на nevirapine и ако е възможно вирусните нива и спрете приема на билката. Това може да доведе до повишаване на нивата на nevirapine. Може да се наложи промяна в дозата Viramune. Този индуциращ ефект може да продължи поне две седмици след прекратяване приема на Hypericum perforatum.

Друга информация: Проучвания, при които се използват човешки чернодробни микросоми са показали, че образуването на хидроксилирани метаболити на nevirapine не е било повлияно от наличието на дапсон, рифабутин, рифампин и триметоприм/сулфаметоксазол. Кетоконазол и еритромицин инхибират значително формирането на nevirapine хидроксилирани метаболити.

4.6. Бременност и кърмене

При проучвания на репродуктивността, проведени при бременни плъхове и зайци не е била наблюдавана изразена тератогенност. Няма проведени адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. По тази причина Viramune трябва да се използва по време на бременността само, ако очакваната полза оправдава възможния риск за детето. Viramune трябва да се предписва с внимание на бременни жени.

Резултатите от фармакокинетични проучвания (ACTG 250) на 10 HIV-1-заразени бременни жени, които са приемали единична перорална доза от 100 или 200 mg Viramune средно 5,8 часа преди раждане показват, че nevirapine преминава лесно през плацентата и се открива в майчиното мляко. Препоръчва се HIV-заразените майки да не кърмят децата си, за да се избегне риска от постнатално заразяване с HIV. Майките трябва да прекъснат кърменето ако приемат Viramune.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени специфични проучвания върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При всички клинични изпитвания най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с терапията с Viramune са: обриви, гадене, умора, повишена температура, главоболие, повръщане, диария, коремна болка и миалгия.

Постамаркетинговите наблюдения показаха, че най-сериозните нежелани лекарствени реакции са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза и сериозен хепатит/чернодробна недостатъчност и реакции на свръхчувствителност, характеризирани се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция. Първите 18 седмици от лечението са критични, което налага строго наблюдение (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Съобщавани са следните нежелани реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Viramune. Честотните категории се основават на събраните от клинични проучвания данни за реакции, които се считат свързани с лечението с Viramune.

Честотни категории: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100, <1/10$), не толкова чести ($>1/1000, <1/100$), редки ($>1/10000, <1/1000$), много редки ($<1/10000$).

Нарушения от страна на кръвоносната и лимфната система

Редки: гранулоцитопения, анемия.

Нарушения от страна на имунната система

Чести: алергични реакции.

Редки: свръхчувствителност (синдром), анафилаксия.

Нарушения от страна на нервната система

Чести: главоболие.

Гастроинтестинални нарушения

Чести: гадене.

Не толкова чести: повръщане, коремна болка.

Редки: диария.

Хепато-билиарни нарушения

Чести: хепатит (1,2%), отклонения в изследванията на чернодробните функции.

Не толкова чести: жълтеница.

Редки: чернодробна недостатъчност/ фулминантен хепатит.

Засягане на кожата и подкожните тъкани

Чести: обрив (9%).

Не толкова чести: синдром на Stevens Johnson (0,3%), уртикария.

Редки: токсична епидермална некролиза, ангиоедема.

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения

Не толкова чести: миалгия.

Редки: артралгия.

Общи прояви и реакции на приложение

Не толкова чести: умора, повишена температура.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределяне на телесните мазнини (липодистрофия) при пациенти с HIV-инфекция, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, увеличена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на млечните жлези и натрупване на мастна тъкан дорзоцервикално (бивола гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва и с абнормности в метаболизма като: хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Съобщавани са също следните нежелани събития при приложение на Viramune в комбинация с други анти-ретровирусни агенти: панкреатит, периферна невропатия и тромбоцитопения. Тези нежелани събития са били свързани предимно с други анти-ретровирусни агенти и може да се очаква да се появят при приложение на Viramune в комбинация с други агенти, въпреки че е малко



вероятно да се дължат на лечението с Viramune. Рядко са съобщавани синдроми на чернодробно-бъбречна недостатъчност.

В периода на започване на комбинирано антиретровирусно лечение при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени (виж раздел 4.4).

Кожни и подкожни тъкани

Основната клинично значима проява на токсичност на Viramune е появата на обрив. Свързаният с Viramune обрив се наблюдава при 9% от пациентите в режими на комбинирано лечение в контролирани проучвания. При тези клинични изпитвания 24% от пациентите, третирани с Viramune получават обрив, в сравнение с 15% от пациентите, лекувани в контролните групи. Тежък обрив се наблюдава при 1,7% от третираните с Viramune пациенти, сравнени с 1,3% от пациентите, лекувани в контролните групи.

Обривите са обикновено леки до умерени, макулопапуларни еритематозни кожни обриви с или без пруритус, локализирани върху торса, лицето и крайниците. Наблюдавани са алергични реакции (анафилаксия, ангиоедем, уртикария). Обривите се наблюдават самостоятелно или в следствие на реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция.

Тежки и животозастрашаващи кожни реакции са наблюдавани при пациенти, третирани с Viramune, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Съобщени са случаи на SJS, TEN и свръхчувствителност с фатален изход. Повечето от тежките обриви се появяват през първите 6 седмици от лечението, като някои са изисквали хоспитализация, а един пациент е бил подложен на хирургическа интервенция.

Жлъчно-чернодробни

Най-честите отклонения в лабораторните тестове са колебания в стойностите на чернодробните функции (LFTs), включително ALAT, ASAT, GGT, тотален билирубин и алкална фосфатаза. Най-чести са асимптоматичните повишения на нивата на GGT. Съобщени са случаи на жълтеница. При пациенти, третирани с Viramune, са наблюдавани случаи на хепатит (тежка и живото-застрашаваща хепатотоксичност, включително фулминантен хепатит с фатален изход). При проведено мащабно клинично проучване, рискът от сериозно чернодробно заболяване, сред 1121 пациента, лекувани с Viramune, за период повече от 1 година, беше оценен на 1,2% (срещу 0,6% при плацебо). Най-доброто предвиждане за сериозно чернодробно усложнение са повишените стойности при тестове на чернодробна функция. Първите 18 седмици са критичен период, който изисква строго мониториране (виж раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Пациенти в педиатрична възраст (Деца)

Базирайки се на данните от клинично проучване с 361 деца, подложени на лечение с Viramune, може да се заключи, че най-честите нежелани лекарствени реакции са сходни с тези при възрастни, с изключение на гранулоцитопенията, по-често наблюдавана при деца. **В пост-маркетингови проучвания анемия е наблюдавана по-често при деца.** В тази популация са наблюдавани изолирани случаи на синдром на Stevens-Johnson или синдром на преход Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза.

4.9. Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с Viramune. Съобщени са случаи на предозиране с дози, вариращи от 800 mg до 6000 mg дневно, в продължение на 15 дни при пациентите с



наблюдаван едем, нодозна еритема, умора, треска, главоболие, безсъние, гадене, белодробни инфилтрати, обрив, вертиго, повръщане, повишение на трансаминазите и загуба на тегло. Всички тези нежелани лекарствени реакции са наложили прекъсване на терапията с Viramune.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусен агент, АТС код J05A G01

Механизъм на действие

Nevirapine е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1. Nevirapine се свързва директно с обратната транскриптаза (RT) и блокира активността на РНК- и ДНК-зависимата ДНК-полимераза, като предизвиква разрушаване на ензимните каталитични центрове. Активността на nevirapine не се конкурира за място с нуклеозид трифосфатите. HIV-2 обратната транскриптаза и ДНК полимеразите при еукариоти (като човешките ДНК полимерази α , β , γ или δ) не се инхибират от nevirapine.

Резистентност

In vitro се появяват HIV-изолати с редуцирана чувствителност към nevirapine (100 до 250 пъти). Фенотипни и генотипни промени се наблюдават в HIV-изолати от пациенти, третирани с Viramune или Viramune + зидовудин за период от 1 до 12 седмици. На осмата седмица от монотерапия с Viramune, 100% от тестваните пациенти имат HIV-изолати с повече от 100 пъти намаление на чувствителността към nevirapine, независимо от дозата. Комбинираната терапия с nevirapine + зидовудин не променя степента на опасност от nevirapine-резистентен вирус. Изследвана беше гено- и фенотипната резистентност при пациенти, получаващи nevirapine в тройна или двойна лекарствена комбинация, както и при не-nevirapineовата сравнителна група от проучването INCAS. При пациенти, нелекувани с антивирусни агенти и с брой CD4 клетки 200-600 mm³, беше приложено лечение или с nevirapine + зидовудин (n = 46), зидовудин + диданозин (n = 51) или nevirapine + зидовудин + диданозин (n = 51), при курс на лечение 52 седмици или повече. Вирологична оценка беше представена в началото, на шестия и на дванадесетия месец. Проведените тестове за фенотипна резистентност изискваха минимум 1000 копия/ml HIV РНК, за да се амплифицира вируса. От трите групи, подложени на изпитване, съответно 16, 19 и 28 пациента имаха оценени базисни изолати и впоследствие останаха в проучването за най-малко 24 седмици. Имаше пет случая на фенотипна резистентност към nevirapine в началото; IC₅₀ стойностите бяха 5 до 6.5 пъти повишени при три от случаите и повече от 100 пъти при два. На 24^{та} седмица всички налични изолати, възстановими от пациенти, лекувани с nevirapine, бяха резистентни към този агент, докато 18/21 (86%) от пациентите носеха такива изолати на 30-60 седмица. При 16 пациента, вирусното потискане беше под детекционната граница (< 20 копия/ml = 14, < 400 копия/ml = 2). Приемайки това потискане под < 20 копия/ml се увеличава чувствителността на вируса към nevirapine, 45% (17/38) от пациентите имаха вирус, измерен или с вероятност да бъде чувствителен към nevirapine. Всичките 11 пациента, лекувани с nevirapine + зидовудин, тествани за фенотипна резистентност, се оказаха резистентни към nevirapine след 6 месеца. Всички 11 пациенти, получаващи Viramune + зидовудин, които бяха тествани за фенотипна резистентност бяха резистентни към nevirapine след 6 месеца. През целия период беше наблюдаван един случай на резистентност към диданозин. Резистентност към зидовудин възникна по-често от 30 – 60 седмица, особено при пациенти, получаващи двойна комбинация. Базирайки се на повишението на IC₅₀, резистентност към зидовудин се наблюдаваше по-рядко в групата nevirapine + зидовудин + диданозин, в сравнение с другите групи.

По отношение на резистентност към nevirapine, всички последващи изолати, бяха носители на поне една мутация, свързана с резистентността, като най-честата единична



промяна беше K103N и Y181C. При 9 от 12 пациенти бяха наблюдавани комбинации от мутации. Тези данни от INCAS илюстрират, че употребата на високо активни терапии е свързана със забавяне развитието на лекарствена резистентност към антиретровирусни агенти.

Не е установена клиничната значимост на фено- и генотипните промени, свързани с терапията с nevirapine.

В допълнение на горепосочените данни, съществува риск от бързо възникване на резистентност към NNRTIs, в случай на вирусологичен пробив.

Кръстосана резистентност

In vitro е била наблюдавана бърза поява на HIV-щамове с кръстосана резистентност към NNRTIs. Данните за кръстосана резистентност между NNRTI nevirapine и нуклеозидните аналози на обратно транскриптазни инхибитори са ограничени. При 4 пациента зидовудин-резистентните изолати, тествани in vitro запазват чувствителността си към nevirapine и при 6 болни nevirapine-резистентните изолати са били чувствителни към зидовудин и диданозин. Кръстосана резистентност между nevirapine и HIV протеазни инхибитори е необичайна поради това, че ангажираните таргетни ензими са различни.

Кръстосаната резистентност при съвременните регистрирани NNRTIs е в широки граници. Някои данни за генотипна резистентност показват, че при повечето пациенти, които не са се повлияли от NNRTI, вирусните щамове проявяват кръстосана резистентност спрямо други NNRTI. Наличните данни не подкрепят последователната употреба на NNRTIs.

Фармакодинамични ефекти

Viramune беше оценен при лечение на нелекувани и вече лекувани болни. Резултатите от проучването (ACTG 241) оценяват тройната терапия с nevirapine, зидовудин и диданозин в сравнение с зидовудин + диданозин, при 398 HIV-1 инфектирани болни (среден брой 153 CD4+клетки/mm³; плазма HIV-1 РНК 4,59 log₁₀ copies/ml), които са получили най-малко 6 месеца лечение с нуклеозидни аналози преди регистриране (средно 115 седмици). Тези точно наблюдавани тежко болни демонстрираха значително подобрение в групата, лекувана 1 година с тройна комбинация в сравнение с групата с двойна терапия, както във вирусната РНК, така и в броя на CD4+ клетки.

Продължителният отговор най-малко за 1 година е бил документиран и в проучването (INCAS) за лечение с три препарата с Viramune, зидовудин и диданозин в сравнение с зидовудин + диданозин или Viramune + зидовудин при 151 HIV-1 инфектирани болни, лекувани неподбрани болни с брой на CD4+ клетки от 200 до 600 клетки/mm³ (средно 376 клетки/mm³) и средна основна плазмена HIV-1 РНК концентрация от 4,41 log₁₀ copies/ml (25,704 copies/ml). Лечебните дози са били Viramune 200 mg дневно за две седмици, последвани от 200 mg 2 пъти дневно или плацебо; зидовудин - 200 mg 3 пъти дневно; диданозин 125 или 200 mg 2 пъти дневно (в зависимост от телесното тегло).

Viramune е бил изследван също и в комбинация с други антивирусни агенти, напр. залцитабин, ставудин, ламивудин, индинавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир и лопинавир. Не са били отбелязани нови или нерешени проблеми на профила на безопасност при тези комбинации, но клиничният опит все още е ограничен.

В момента протичат проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на комбинираната терапия с Viramune при болни, при които е проведена неуспешна протеазна инхибиторна терапия.

Перинатална трансмисия

Две проучвания оценяват ефикасността Viramune за предотвратяване на вертикалната трансмисия на HIV-1 инфекция. Майките са получавали само проучваните антиретровирусни медикаменти по време на тези проучвания. При проучването HIVNET



012 в Кампала (Уганда) двойките майка-дете бяха рандомизирани да получават nevirapine перорално (200 mg за майката в началото на раждането и 2mg/kg за бебето до 72 часа след раждането), или ултра-кратък перорален курс със зидовудин (600 mg за майката в началото на раждането и по 300 mg на всеки 3 часа до раждането, и 4mg/kg два пъти дневно за бебето в продължение на 7 дни). Кумулативната HIV-1 степен на инфекция за детето през 14 -16 седмица беше 13,1% (n = 310) за групата на nevirapine, срещу 25,1 % (n = 308) за ултра-кратката зидовудинова група (p = 0.00063).

В проучването SAINT в Южна Африка двойките майка-дете са рандомизирани да получават орален Viramune (майките: 200 mg по време на раждането и 200 mg 24 до 48 часа след раждането; бебето: 6 mg 24-48 часа след раждането) или кратък перорален курс зидовудин плюс ламивудин (майките: зидовудин 600 mg, след това 300 mg на всеки три часа по време на раждането, последвани от 300 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни след раждането плюс ламивудин 6 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни (ако теглото на детето е по-малко от 2 килограма, зидовудин 4 mg/kg два пъти дневно плюс ламивудин 2 mg/kg два пъти дневно в продължение на 7 дни)). Няма значима разлика в степента на трансмисия на HIV-1 в продължение на 6-8 седмици между групата на Viramune (5,7% p=652) на зидовудин плюс ламивудин (3,6%, n=649). Налице е по-висок риск от предаване на HIV-1 на бебетата, чиито майки получават Viramune или зидовудин плюс ламивудин за по-малко от два часа до раждането. В това проучване 68% от майките, приемали nevirapine имат резистентни щамове приблизително 4 седмици след раждането. Клиничното значение на тези данни в Европейските популации, все още не е установено. В този случай nevirapine е използван за предпазване от вертикално предаване на HIV-1 инфекцията, но не може да се изключи рискът от хепатотоксичност за майката и детето.

Едно сляпо рандомизирано клинично проучване на жени, които вече приемат антиретровирусна терапия по време на бременността (PACTG 316) сочи, че няма по-нататъшна редукция във вертикалната трансмисия на HIV-1, когато майката и детето са приели единична доза Viramune непосредствено преди раждането и респективно след раждането. Нивото на HIV-1 трансмисията беше сравнително ниско и при двете изследвани групи (1,3% при групата, третирана с Viramune и 1,4% при плацебо групата). Преди раждане не се наблюдава намаляване на вертикалната трансмисия, нито при жените с HIV-1 РНК стойности под границата на квантифициране, нито при жени с HIV-1 РНК стойности, надхвърлящи границата на квантифициране. Петнадесет процента от жените (от общо 95), приемали Viramune непосредствено преди раждането развиват резистентни към nevirapine мутации до 6-тата седмица след раждането.

5.2. Фармакокинетични свойства

Възрастни

Nevirapine се абсорбира бързо (>90%) след перорално приложение при здрави доброволци и при възрастни с HIV-1 инфекция. Абсолютната бионаличност при 12 здрави възрастни доброволци след прилагане на единична доза е била $93 \pm 9\%$ (средно SD) за таблетка от 50 mg и $91 \pm 8\%$ за разтвор за перорално приложение. Пиковите плазмени концентрации на nevirapine от $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) са достигнати след 4 часа от приемането на единична доза от 200 mg. След многократни дозировки пиковите концентрации на nevirapine се повишават линейно за дозите от 200 до 400 mg дневно. Данните, съобщени в литературата за 20 HIV-заразени пациенти показват steady state плазмени концентрации C_{max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) и C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) с AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$) при пациенти, приемащи 200 mg nevirapine два пъти дневно. Други публикувани данни потвърждават тези заключения. Дългосрочна ефикасност е най-вероятно да се постигне при пациенти, чийто нива на nevirapine надвишават $3,5 \mu\text{g/ml}$ в края на дозовия интервал.

Viramune таблетки и суспензия за перорално приложение показват сравнима бионаличност и взаимозаменяемост при дози до 200 mg.



Абсорбцията на nevirapine не се повлиява от храна, антиациди или лекарствени продукти, които съдържат алкални буферни агенти (напр. диданозин).

Nevirapine е липофилен и напълно нейонизиран, при физиологично pH. След интравенозно приложение на здрави възрастни, обемът на разпределение (V_{dss}) на nevirapine е $1,21 \pm 0,09$ L/kg, което предполага, че при хора nevirapine е широко разпределен. Nevirapine бързо преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко. В около 60% nevirapine е свързан с плазмените протеини в плазмени концентрации от 1-10 $\mu\text{g/mL}$. Концентрациите на nevirapine в човешката цереброспинална течност ($n=6$) са 45% ($\pm 5\%$) от концентрациите в плазмата; това съотношение е приблизително еднакво с фракцията, която не е свързана с плазмените протеини.

Ин vivo проучвания при хора и ин vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че nevirapine се биотрансформира чрез цитохром P450 (оксидативен) метаболизъм до няколко хидроксилирани метаболити. Ин vitro изпитвания с човешки чернодробни микrozоми предполагат, че оксидативният метаболизъм на nevirapine е медиран най-напред от цитохромни P450 изозими от семейството на CYP3A, въпреки, че други изозими могат да имат вторична роля. В пълно изследване на наличност/екскреция при 8 здрави мъже доброволци, дозирани до достигане на steady state с nevirapine 200 mg, даден 2 пъти дневно, последвано от единична доза от 50 mg от 14C-nevirapine, приблизително $91,4 \pm 10,5\%$ от радиобелязаното количество е възстановено, с урината ($81,3 \pm 11,1\%$), което представлява първичния път на екскреция, в сравнение с фекалиите ($10,1 \pm 1,5\%$). Повече от 80% от радиоактивността в урината е създадена от глюкуронидните конюгати на хидроксилираните метаболити. Следователно цитохромния P450 метаболизъм, глюкуронидната конюгация и екскрецията чрез урината на глюкуронидните метаболити представлява първичния път на биотрансформацията на nevirapine и елиминирането при хора. Само малка фракция ($< 5\%$) от радиоактивността в урината (представена $< 3\%$ от общата доза) е в резултат от основното съединение. Поради това, бъбречната екскреция играе слаба роля в елиминирането на сродни съединения.

Nevirapine показва, че е индуктор на чернодробните цитохром P450 метаболитни ензими. Фармакокинетиката на автоиндукцията се характеризира с около 1,5 до 2 пъти повишаване на установения орален клирънс на nevirapine при лечение, започващо с единична доза, за 2-4 седмици при дозиране с 200-400 mg/ден. Автоиндукцията се изразява в съответстващо понижаване в терминалната фаза на полуживот на nevirapine в плазмата от около 45 часа (единична доза) до около 25-30 часа след многократно дозиране с 200-400 mg/ден.

Бъбречна дисфункция: Фармакокинетиката при еднократно дозиране на nevirapine е сравнена при 23 пациента с лека ($50 \leq \text{CLCr} < 80$ ml/min), умерена ($30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min) или тежка ($\text{CLCr} < 30$ ml/min) бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване в краен стадий (ESRD), изискващо диализа, спрямо 8 пациента с нормална бъбречна функция ($\text{CLCr} > 30$ ml/min). Бъбречната недостатъчност (лека, умерено тежка и тежка) не води до значителни промени във фармакокинетиката на nevirapine. Въпреки това, пациентите с бъбречно заболяване в краен стадий, което налага диализа, имат 43,5% намаление на областта под кривата на nevirapine след едноседмичен прием. Наблюдава се също акумулация на nevirapine хидрокси-метаболити в плазмата. Резултатите говорят, че добавянето на още 200 mg Viramune, към вече провеждано лечение с този препарат, след всяка диализа ще помогне да се избегнат ефектите на диализата върху клирънса на nevirapine. Във всички останали случаи пациентите с $\text{CLCr} < 50$ ml/min не се нуждаят от промяна в дозата Viramune.

Чернодробна дисфункция: Фармакокинетиката на еднократна доза nevirapine е сравнена при 10 пациенти с чернодробна дисфункция и 8 с нормална чернодробна функция. Като цяло резултатите говорят, че при пациентите с лека до умерено тежка чернодробна дисфункция (степен по класификацията на Child-Pugh ≤ 7) не се налага промяна в дозата. Въпреки това, фармакокинетиката на nevirapine при един пациент със степен по класификацията на Child-Pugh = 8 и умерено тежък до тежък дисфун



пациентите с влошаваща се чернодробна функция може да са изложени на риск от акумулиране на nevirapine в системното кръвообращение.

Независимо от малко по-високия, свързан с телното обем на разпределение на nevirapine при жените, в сравнение с мъжете, не са наблюдавани значими полово обусловени разлики в плазмените концентрации на nevirapine след прием на еднократна или многократна доза. Фармакокинетиката на nevirapine при HIV-1-заразени възрастни не показва промени с възрастта (19-68 години) или расата (чернокожи, испанци или кавказци). Viramune не е изследван при пациенти над 65 годишна възраст.

Деца

Фармакокинетичните свойства на nevirapine бяха изследвани при деца с HIV-1 инфекция в две открити клинични проучвания. При едното проучване, на девет HIV инфектирани деца на възраст между 9 месеца и 14 години, е приложена единична доза Viramune суспензия (7,5 mg, 30 mg, или 120 mg за m^2 ; $n=3$ за доза), след въздържане от храна за една нощ. AUC и пиковите концентрации на nevirapine се повишават пропорционално на дозата. След абсорбцията, средните плазмени концентрации на nevirapine, намаляват линейно с времето. Полуживотът на nevirapine в крайна фаза, след приложение на единична доза, е $30,6 \pm 10,2$ часа.

При второ проучване с приложение на многократна доза, Viramune суспензия или таблетки (240 до $400\text{ mg}/m^2$ /дневно) са приложени като монотерапия или в комбинация със zidovudine или zidovudine и didanoside на 37 HIV инфектирани деца, със следните демографски характеристики: мъжки пол (54%), расови малцинствени групи (73%), средна възраст от 11 месеца (от 2 месеца до 15 години). Тези пациенти получават $120\text{ mg}/m^2$ дневно nevirapine, за приблизителен период от 4 седмици, последвано от $120\text{ mg}/m^2$ два пъти дневно (пациенти > 9 години) или $200\text{ mg}/m^2$ два пъти дневно (пациенти ≤ 9 години). Клирънсът на nevirapine, коригиран в съответствие с телесното тегло, достига максимални стойности при деца на възраст от 1 до 2 години с последващо намаляване с увеличение на възрастта. Установеният клирънс за nevirapine, коригиран в съответствие с телесното тегло, е приблизително два пъти по-висок при деца по-малки от 8 години, сравнен с този при възрастни. Полуживотът на nevirapine за групата, подложена на проучване, след дозиране до steady-state, е $25,9 \pm 9,6$ часа. При продължително приложение, средните стойности на терминалния полуживот, се променят според възрастта, както следва: от 2 месеца до 1 година (32 часа), от 1 до 4 години (21 часа), от 4 до 8 години (18 часа), повече от 8 години (28 часа).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали особена опасност за хора освен рисковете, наблюдавани при клинични проучвания, основани на конвенционални проучвания на безопасността, фармакологията, токсичност при повтарящи се дози и генотоксичност. При проучвания за репродуктивна токсичност бяха отбелязани доказателства за нарушен фертилитет при плъхове. При проучвания за карциногенност, nevirapine индуцира чернодробни тумори при плъхове и мишки. При плъхове тези находки вероятно са свързани с факта, че nevirapine се явява силен индуктор на чернодробните ензими, а не поради генотоксичен модел на действие. Механизмът на образуване на тумори при мишки е все още неясен, следователно тяхната значимост при хора предстои да бъде изяснена.

6. Фармацевтични данни

6.1 Помощните вещества

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, polyvidone K26/28 or K/25, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

6.2. Физико-химични несъвместимости



Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Няма специални препоръки за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Опаковка от поливинил хлорид (PVC)/алуминиево фолио или PVC с блистерни ленти от 10 таблетки, 6 блистерни ленти в опаковка.

6.6. Инструкции за употреба и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба и производителя Притежател на разрешението:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Производител:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

или

Unifarma Lda
Av. de Pádua 11
1800 Lisbon
Portugal

или

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Peanias – Markopoulou
Attica
Greece

8. Номер на разрешението за употреба II-8491/28.01.2004 г.

9. Първа регистрация на лекарствения продукт 02.09.1998 г.

10. Дата на последна редакция

