

VIRAMUNE® 200 mg Tablets

**VIRAMUNE**

**Таблетки 200 mg**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

European Union SPC (November 16, 2000)



VIRAMUNE® 200 mg Tablets

1. Име на лекарственото средство:

**VIRAMUNE®** таблетки  
**/Вирамун/**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 4115/10.07.2001

611/ 10.07.01



2. Количествен и качествен състав:

Всяка таблетка съдържа 200 mg nevirapine anhydrate (активна субстанция).

3. Лекарствена форма:

Таблетки

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Невирапин е показан като част от комбинирана терапия за антивирусно лечение на HIV-1 инфектирани пациенти с напреднал или прогресивен имунодефицит. Повечето от наблюденията с невирапин са направени, когато той е приложен в комбинация с нуклеозидни обратни транскриптазни инхибитори. Засега няма достатъчно данни за ефикасността на терапия с невирапин, последвана от приложението на тройна комбинация, включваща протеазни инхибитори.

Вж. Секция 5.1. "Фармакодинамични свойства"

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Пациенти над 16 години

Препоръчаната доза от nevirapine е 1 таблетка от 200 mg дневно през първите 14 дена (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 nevirapine е приложен като монотерапия, бързо и отново се появява резистентен вирус. Затова nevirapine 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)

Следвайки схемата на дозиране, описана по-долу, Nevirapine 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 като форма на дозиране на nevirapine, която може да бъде дозирана в зависимост от телесното тегло.

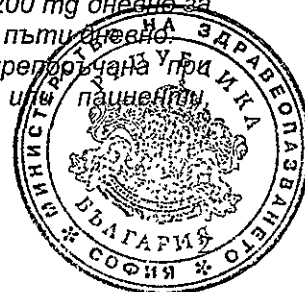
Съображения за определяне на подходяща дозировка:

Клиничните химични тестове, които включват тестовете за чернодробна функция трябва да се проведат преди започване на терапия с невирапин и при съответни интервали по време на терапията.

При токсични прояви, изискващи прекъсване на терапията с невирапин, вж. Секция 4.4 "Специални предупреждения и противопоказания за употреба".

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

Пациенти, които прекъсват приемането на Nevirapine за повече от 7 дена, трябва да започнат отново лечението с препоръчаната дозировка – 1 таблетка 200 mg дневно за първите 14 дена (натоварване), последвана от 1 таблетка от 200 mg 2 пъти дневно. Няма налични данни за дозата Nevirapine, която трябва да бъде препоръчана при пациенти с чернодробна дисфункция, бъбречна недостатъчност и пациенти, подлежащи на диализа.



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

#### 4.3. Противопоказания:

Viramune е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества в лекарството. Nevirapine 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 невирапин. Nevirapine не трябва да се прилага отново в случаи на бързо повтаряне на нарушенията в чернодробната функция при пациенти, които имат ASAT или ALAT > 5 UNL по време на терапия с nevirapine, при които nevirapine е бил приложен отново след като тестовете за чернодробна функция са показали първоначалните стойности (Вж. Секция 4.4. Специални противопоказания и предупреждения за употреба).

Невирапин не трябва да се прилага при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Пациенти, подложени на терапия с невирапин не трябва да използват продукти, съдържащи *Nuregicum perforatum*, тъй като е възможно редуциране на плазмените нива на невирапин. Това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развиване на резистентност. (Вж. Секция 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Въз основа на фармакодинамичните данни (виж т. 5.1), невирапин трябва да се прилага най-малко с два други антиретровирусни агента.

**Първите 8 седмици от терапията с невирапин са критичен период, който изисква близко 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 сериозен хепатит/чернодробна недостатъчност. Дозировката трябва да се спазва стриктно спазвана, особено през 14 дневния период на натоварване (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение).**

#### Кожни реакции

При пациенти, третирани с невирапин 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, характеризирани се с обриви, клинични симптоми и висцерално усложнение. Поради това, пациентите трябва да бъдат интензивно проследявани през първите 8 седмици на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани непосредствено ако се наблюдават отделни обриви. Невирапин трябва да бъде трайно прекъснат при всеки пациент, развиващ сериозни кожни реакции или обрив, характеризиращ се с клинични прояви (повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, отоци, мускулни или ставни болки или общо неразположение), както и Синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза или реакции на свръхчувствителност (характеризирани се с обрив с клинични симптоми с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция). (виж т.4.4.)

Приложението на невирапин 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 prednisone (40 mg/дневно през първите 4 дни на лечението с невирапин) не е показало намаляване развитието на невирапин.



свързаните обриви и може да се смята свързано с увеличаване разпространението и тежестта на обривите през първите 6 седмици от лечението.

Открити са били някои рискови фактори за развитието на сериозни 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.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че основната проява на токсичност на невирапин е обривът. Те трябва да бъдат посъветвани, незабавно да съобщят на своя лекар, ако се появи обрив. Повечето случаи на обриви, свързани с невирапин 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 не трябва да се повишава дозата, ако се появи някакъв обрив по време на двуседмичния период на натоварване, докато обривът изчезне.

**Пациентите, при които се наблюдава тежък обрив или обрив, свързан с клинични симптоми като повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, отоци, мускулни или ставни болки или общо неразположение, трябва да прекъснат лечението и да се консултират с лекар. При такива пациенти не трябва да се започва отново лечение с невирапин.**

**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 невирапин трябва да се прекъсне окончателно, без последващо подновяване.**

#### **Чернодробни реакции**

При пациенти, третирани с невирапин са наблюдавани тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фатален флуминантен хепатит. По-голямата част от случаите на сериозен хепатит и чернодробна недостатъчност при пациентите, третирани с невирапин са били наблюдавани главно през първите 8 седмици на терапията. При една трета от случаите появата се наблюдава след този критичен период.

Повишени нива на ASAT или ALAT преди започване на терапията с невирапин са свързани с повишен риск от чернодробни нежелани лекарствени реакции.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че чернодробните реакции са главна токсична проява на лечението с невирапин, изискваща близко проследяване през първите 2 месеца. Те трябва да бъдат информирани, че при поява на симптоми, предполагащи свръхчувствителност или хепатит, трябва да се обадят незабавно на своя лекар.

#### **Чернодробно проследяване**

През първите няколко седмици от лечението с невирапин са наблюдавани отклонения в тестовете за чернодробна функция.

Асимптоматични колебания в чернодробните ензими се описват често и не са непременно противопоказание за приложението на невирапин. Асимптоматичните GGT повишения не са 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 след това през 3-6 месеца. 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 ULN (горна граница на нормата), чернодробните тестове трябва да бъдат проследявани по-често по време на обичайните клинични визити.



Лекарите и пациентите трябва да бъдат бдителни при предупредителни прояви 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  $>5$  ULN, невирапин трябва незабавно да бъде спрян. Ако тестовете за чернодробната функция се върнат към базовите стойности и ако не се наблюдават признаци на серъхчувствителност или хепатит, може да се въведе отново невирапин според случая при начална дозировка от 200 mg/дневно за 14 дни, последвани от 400 mg/дневно. При тези случаи се изисква по-често проследяване на чернодробната функция. Ако бързо се появят отново нарушения на чернодробната функция, невирапин трябва да бъде окончателно прекъснат.

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

#### Други предупреждения

Невирапин не е средство за лечение 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 невирапин. Терапията с него не е показала намаляване на риска от предаване на HIV-1 на други хора при полов контакт или при заразяване по кръвен път.

Тъй като невирапин се метаболизира предимно в черния дроб и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците, фармакокинетиката на невирапин не е била изследвана при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция. Поради това невирапин не трябва да се прилага при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Съобщени са били също следните нежелани събития при приложение на невирапин в комбинация с други анти-ретровирусни агенти: анемия, липодистрофия, 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 невирапин в комбинация с други агенти, въпреки че е малко вероятно да се дължат на лечението с невирапин. Рядко са били съобщени синдроми на чернодробно-бъбречна недостатъчност.

Невирапин 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 невирапин, тъй като той може да понижи плазмената концентрация на тези лекарства. Поради тази причина и за намаляване на риска от предаване на HIV се препоръчва бариерна контрацепция (напр. кондоми). При приложение на перорални контрацептиви за хормонална регулация по време на терапията с невирапин, терапевтичният ефект трябва да бъде мониториран.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия:



*Нуклеозидни аналози:* Не се изисква регулиране на дозата при прием на nevirapine 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, невирапин предизвиква незначимо намаляване от 13 % в областта под кривата (AUC) на zidovudine и незначимо повишаване от 5,8 % в zidovudine C<sub>max</sub>. В подгрупата пациенти (n=6), при които е приложен невирапин 400 mg/ден и didanosine при основна zidovudine терапия, невирапин предизвиква значимо понижаване от 32 % в zidovudine AUC и незначимо понижаване от 27 % в zidovudine C<sub>max</sub>. Тези данни показват, че zidovudine няма ефект върху фармакокинетиката на невирапин. При едно кръстосано изпитване невирапин 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 невирапин, нелфинавир (750 mg три пъти дневно) и ставудин (30-40 mg два пъти дневно) не са показали статистически значими промени в AUC или C<sub>max</sub> на ставудин. Популационното фармакокинетично проучване на 90 пациенти, определени да получат ламивудин с невирапин или плацебо не са показали промени в клирънса на ламивудин и обема на разпределение, което не предполага индукционен ефект на невирапин върху клирънса на ламивудин.*

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

*Резултатите от клинично изпитване (n = 31) с HIV-заразени пациенти, получили невирапин 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 невирапин. Поради това взаимодействие намаляването на нивата на saquinavir може допълнително да намали граничните плазмени нива на saquinavir, които са достигнати с твърдата желатинова капсула.*

Резултатите от клинично изпитване (n = 25) с HIV-заразени пациенти, получили невирапин 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 невирапин. Не се е достигнало до окончателни клинични заключения по отношение на потенциалното влияние на едновременно приложение на невирапин и индинавир. Увеличаването на дозата на индинавир до 1000 mg q8h трябва да се обсъди, когато индинавир се дава с невирапин 200 mg два пъти дневно; няма налични данни, които да доказват, че краткотрайната или продължителна антивирусна активност на индинавир 1000 mg q8h с невирапин 200 mg два пъти дневно ще се различава от тази на индинавир 800 mg q8h с невирапин 200 mg два пъти дневно.

Резултатите от клинично изпитване (n = 25) с HIV-заразени пациенти, получили невирапин 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 невирапин. При едновременно приложение на невирапин с някои от тези три протеазни инхибитори, прилагани в комбинация не са отбелязани данни за увеличени проблеми в профила на безопасност.

*Резултатите от 36-дневно проучване при HIV-инфектирани пациенти (n=25), получили невирапин, нелфинавир (750 mg три пъти дневно) и ставудин (30-40 mg два пъти дневно) не са показали статистически значими промени във фармакокинетиките;*



параметри на нелфинавир след добавяне на невирапин ( $AUC + 4\%$ ,  $C_{max} + 14\%$  и  $C_{min} + 2\%$ ). В сравнение с предишните контроли нивата на невирапин са непроменени.

**Кетоконазол:** При едно проучване приложението на невирапин 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 невирапин, сравнено с предишни контроли. Кетоконазол и невирапин не трябва да бъдат давани едновременно. Ефектите на невирапин върху итраконазол не са известни. Независимо, че не са били проведени изпитвания за взаимодействия, противогъбични медикаменти, които се елиминират през бъбреците (напр. *flucanazole*) могат да заменят кетоконазол.

**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 невирапин. 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 невирапин, средната  $AUC$  за  $17\alpha$ -EE, беше значително намалена с 29% след 28 дни дозиране с невирапин. Наблюдава се значителна редукция на *mean resident time* и времето на полу-живот. Значителна беше и редукцията (18%) в средната  $AUC$  на NET, без промени в *mean resident time* или времето на полу-живот. Величината на тези ефекти изисква дозата на пероралните контрацептиви, използвани с невирапин, да бъде така съобразена, че да осигури адекватен терапевтичен ефект, при показания различни от контрацепция (напр. ендометриоза).

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

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

**CYP изоензимни инхибитори:** Резултатите от проучването на взаимодействието невирапин-klarитромицин ( $n=18$ ) са довели до значителна редукция в klarитромицин  $AUC$  (30%) и  $C_{max}$  (-21%), но значително увеличаване на  $AUC$  (58%) и  $C_{max}$  (62%) на активния метаболит 14-OH klarитромицин. Наблюдавано е значително увеличаване на невирапин  $C_{min}$  (28%) и незначително увеличаване на невирапин  $AUC$  (26%) и  $C_{max}$  (24%). Тези резултати показват, че не е необходимо определяне на дозата за klarитромицин и невирапин 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* невирапин плазмените концентрации при пациенти, третирани продължително с невирапин е показало колебания в концентрациите на невирапин при пациенти, получили циметидин (+ 7%,  $n=13$ ).



*CYP* изоензимни индуктори: Проучване с открити етикети за определяне на ефектите на невирапин върху steady-state фармакокинетиката на рифампицин не е довело до значителна промяна в рифампицин  $C_{max}$  и AUC. Противоположно рифампицин довежда до значително понижаване на невирапин AUC (-58%),  $C_{max}$  (-58%) и  $C_{min}$  (-68%), сравнени с предишни данни.

В момента няма достатъчно данни дали е необходимо определяне на дозата при едновременно прилагане на невирапин и рифампицин или рифабутин. Затова тези препарати трябва да бъдат използвани в комбинация само ако е налице ясна индикация и при внимателно мониториране.

При фармакокинетично проучване на едновременно приложение на невирапин 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 невирапин (9%), сравнен с предишни данни. Резултатите от проучването подкрепят твърдението, че няма клинично значимо взаимодействие между невирапин и рифабутин. Следователно, двата продукта могат да се прилагат едновременно, без необходимост от промяна на дозата, но с внимателно проследяване на нежеланите лекарствени реакции.

#### **Hypericum perforatum:**

Пациенти, подложени на терапия с невирапин не трябва да използват продукти, съдържащи *Hypericum perforatum*, тъй като е възможно редуциране на плазмените нива на невирапин. Този ефект най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4 и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развиване на резистентност (Вж. Секция 4.3. Противопоказания).

#### **Друга информация:**

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

Предварителни резултати от протичащи 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 невирапин 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.

*Невирапин не може да бъде препоръчан при бременни или кърмачки.*

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:**

Не са проведени специфични проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това е била съобщена сънливост, свързана с терапията с невирапин и ако това се наблюдава при приложението на невирапин, се препоръчва да се избягват подобни дейности.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**





### **Възрастни**

При всички клинични изпитвания най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с терапията с невирапин са: обриви, гадене, умора, повишена температура, главоболие, сънливост, 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, характеризиращи се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция.**

**Първите 8 седмици от лечението са критични, което налага строго наблюдение (Вж. Секция 4.4. "Специални предупреждения и противопоказания за употреба".)**

### **Кожни и подкожни тъкани**

Основната клинично значима проява на токсичност на Viramune е появата на обрив. Свързаният с Viramune обрив се наблюдава при 16 % от пациентите в режими на комбинирано лечение във фаза II/III на контролирани проучвания. При тези клинични изпитвания 35 % от пациентите, третирани с Viramune получават обрив, в сравнение с 19 % от пациентите в контролни групи, лекувани само с zidovudine+didanosine или zidovudine самостоятелно. Тежки или животозастрашаващи кожни реакции се наблюдават при 6,6 % от третираните с невирапин пациенти, сравнени с 1,3 % от пациентите, третирани в контролните групи. Общо 7 % от пациентите прекъсват приема на Viramune поради обриви.

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 невирапин, 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 невирапин, са наблюдавани случаи на хепатит (тежка и животно-застрашаваща хепатотоксичност, включително скоротечен хепатит с фатален изход). При проведено мащабно клинично проучване, рискът от сериозно чернодробно заболяване, сред 1121 пациента, лекувани с невирапин, 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 8 седмици са критичен период, който изисква строго мониториране (Вж. Секция "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 невирапин, може да се заключи, че най-честите нежелани лекарствени реакции, бяха сходни с тези при възрастни, с изключение на гранулоцитопения, по-често наблюдавана при деца. При две от децата се наблюдава синдром на Stevens-Johnson или синдром на преход Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза. И при двата пациента се наблюдава възстановяване, след прекратяване на терапията с невирапин.

**4.9. Предозиране:**

Не е известен антидот при предозиране с невирапин. Съобщени са случаи на предозиране с дози, вариращи от 800 mg до 1800 mg дневно, в продължение на 15 дни. При пациентите е наблюдаван едем, нодозна еритема, умора, треска, главоболие, безсъние, гадене, белодробни инфилтрати, обрив, вертиго, повръщане и загуба на тегло. Всички тези нежелани лекарствени реакции са наложили прекъсване на терапията с невирапин.

**5. Фармакологични данни:**

**5.1. Фармакодинамични свойства:**

Фармакотерапевтична група: **антивирусен агент, АТС код J05A G01**

Механизъм на действие

Невирапин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1. Невирапин 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 невирапин не се конкурира за място с нуклеозид трифосфатите. HIV-2 обратната транскриптаза и ДНК полимеразите при еукариоти (като човешките ДНК полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) не се инхибират от невирапин.

Резистентност

In vitro се появяват HIV-изолати с редуцирана чувствителност към невирапин (100 до 250 пъти). Фенотипни и генотипни промени се наблюдават в HIV-изолати от пациенти, третирани с невирапин или невирапин + зидовудин за период от 1 до 12 седмици. На осмата седмица от монотерапия с невирапин, 100% от тестваните пациенти имат HIV-изолати с повече от 100 пъти намаление на чувствителността към невирапин, независимо от дозата. Комбинираната терапия с невирапин + зидовудин не променя степента на опасност от невирапин-резистентен вирус. Изследвана беше гено- и фенотипната резистентност при пациенти, получаващи невирапин в тройна или двойна лекарствена комбинация, както и при не-невирапиновата сравнителна група от проучването INCAS. При пациенти, нелекувани с антивирусни агенти и с брой CD4 клетки 200-600  $\text{mm}^3$ , беше приложено лечение или с невирапин + зидовудин ( $n = 46$ ), зидовудин + диданозин ( $n = 51$ ) или невирапин + 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 невирапин;  $IC_{50}$  стойностите бяха 5 до 6.5 пъти повишени при три от случаите и повече от 100 пъти при два. На 24<sup>та</sup> седмица всички налични изолати, възстановими от пациенти, лекувани с невирапин, 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 невирапин, 45% (17/38) от пациентите имаха вирус, измерен или с вероятност да бъде чувствителен към невирапин. Всичките 11 пациента, лекувани с невирапин + зидовудин, тествани за фенотипна резистентност, се оказаха резистентни към невирапин 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  $IC_{50}$ , резистентност към зидовудин се наблюдаваше по-рядко в групата невирапин + зидовудин + диданозин, в сравнение с другите групи.

По отношение на резистентност към невирапин, 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 невирапиновата терапия.

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 невирапин и нуклеозидните аналози на обратно транскриптазни инхибитори са ограничени. При 4 пациента зидовудин-резистентните изолати, тествани in vitro запазват чувствителността си към невирапин и при 6 болни невирапин-резистентните изолати са били чувствителни към зидовудин и диданозин. Кръстосана резистентност между невирапин и HIV протеазни инхибитори е необичайна поради това, че ангажираните таргетни ензими са различни.

#### Фармакодинамични ефекти

Невирапин беше оценен при лечение на нелекувани и вече лекувани болни. Резултатите от проучването (ACTG 241) оценяват тройната терапия с невирапин, зидовудин и диданозин в сравнение с зидовудин + диданозин, при 398 HIV-1 инфектирани болни (среден брой  $153 \text{ CD4+клетки/mm}^3$ ; плазма HIV-1 РНК  $4,59 \log_{10} \text{ copies/ml}$ ), 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  $\text{CD4+}$  клетки.

Продължителният отговор най-малко за 1 година е бил документиран и в проучването (INCAS) за лечение с три препарата с невирапин, зидовудин и диданозин в сравнение с зидовудин + диданозин или невирапин + зидовудин при 151 HIV-1 инфектирани болни, лекувани неподбрани болни с брой на  $\text{CD4+}$  клетки от 200 до  $600 \text{ клетки/mm}^3$  (средно  $376 \text{ клетки/mm}^3$ ) и средна основна плазмена HIV-1 РНК концентрация от  $4,41 \log_{10} \text{ copies/ml}$  ( $25,704 \text{ copies/ml}$ ). Лечебните дози са били невирапин 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).

Двете най-големи контролирани наблюдения с невирапин, описани по-горе са оценили невирапин в комбинацията с зидовудин и диданозин. Съществува ограничена информация за дълготрайна безопасност и активност на комбинацията с други антивирусни медикаменти. *Невирапин е бил изследван също и в комбинация с други антивирусни агенти, напр. залцитабин, ставудин, ламивудин, индинавир, ритонавир, нелфинавир и саквинавир.* 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 невирапин при болни, при които е проведена неуспешна



протеазна инхибиторна терапия. Ще бъдат обработени данните за ефикасността и безопасността на протеазна инхибиторна терапия, след неуспех с невирапинова комбинация.

#### Перинатална трансмисия

Проучването HIVNET 012 в Кампала (Уганда) оцени ефикасността на невирапин за предпазване на вертикалното предаване на HIV-1 инфекцията. Двойките майка-дете бяха рандомизирани да получават невирапин 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). Не беше прилагана друга антиретровирусна терапия. Кумулативната HIV-1 степен на инфекция за детето през 14 -16 седмица беше 13.1% (n = 310) за невирапиновата група, срещу 25.1 % (n = 308) за ултра-кратката зидовудинова група (p = 0.00063).

Клиничното значение на тези данни в Европейските популации, все още не е установено. В този случай невирапин е използван за предпазване от вертикално предаване на HIV-1 инфекцията, но не може да се изключи рискът от хепатотоксичност за майката и детето.

#### **5. 2. Фармакокинетични свойства:**

##### Възрастни

Невирапин 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 невирапин от  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ) са били достигнати след 4 часа от приемането на единична доза от 200 mg. След многократни дозировки пиковите концентрации на невирапин се повишават линейно за дозите от 200 до 400 mg дневно. Steady-state концентрациите на невирапин от  $4,5 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$  ( $17 \pm 7 \mu\text{M}$ ), (n= 242) са били достигнати при 400 mg/дневно.

Невирапин таблетки и суспензия за перорално приложение са показали сравнима бионаличност и взаимозаменяемост при дози до 200 mg.

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

Невирапин е липофилен и напълно нейонизиран, при физиологично pH. След интравенозно приложение на здрави възрастни, обемът на разпределение ( $V_{dss}$ ) на невирапин е бил  $1,21 \pm 0,09 \text{ L/kg}$ , което предполага, че при хора невирапин е широко разпределен. Невирапин бързо преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко. В около 60% невирапин е свързан с плазмените протеини в плазмени концентрации от 1-10 mcg/mL. Концентрациите на невирапин 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 виво проучвания при хора и ин витро проучвания с човешки чернодробни микросоми са показали, че невирапин се биотрансформира чрез цитохром Р450 (оксидативен) метаболизъм до няколко хидроксилирани метаболити. Ин витро изпитвания с човешки чернодробни микросоми предполагат, че оксидативният метаболизъм на невирапин е медиран най-напред от цитохромни Р450 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 невирапин 200 mg



даден 2 пъти дневно, последвано от единична доза от 50 mg от <sup>14</sup>C-невирапин, приблизително 91,4 ± 10,5 % от радиобелязаното количество е било възстановено, с урината (81,3 ± 11,1 %), което представя първичния път на екскреция, в сравнение с фекалиите (10,1 ± 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 невирапин и елиминирането при хора. Само малка фракция (< 5 %) от радиоактивността в урината (представена < 3 % от общата доза) е била в резултат на други близки съединения; поради това, бъбречната екскреция играе слаба роля в елиминирането на сродни съединения.

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

Фармакокинетиката на невирапин не е била изследвана при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Независимо от малко по-високия, свързан с телното обем на разпределение на невирапин при жените, в сравнение с мъжете, не са били наблюдавани значими полово обусловени разлики, в плазмените концентрации на невирапин след прием на единична или многократно доза. Фармакокинетиката на невирапин при HIV-1-заразени възрастни не е показала промени с възрастта (18-68 години) или расата (чернокожи, испанци или кавказци). Невирапин не е бил изследван при пациенти над 65 годишна възраст.

#### Деца:

Фармакокинетичните свойства на невирапин 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, беше приложена единична доза невирапин суспензия (7.5 mg, 30 mg, или 120 mg за m<sup>2</sup>; n=3 за доза), след въздържане от храна за една нощ. AUC и пиковите концентрации на невирапин се повишаваха пропорционално на дозата. След абсорбцията, средните плазмени концентрации на невирапин, намаляваха линейно с времето. Полу-животът на невирапин в крайна фаза, след приложение на единична доза, беше 30.6 ± 10.2 часа.

При второ проучване с приложение на мултиплена доза, невирапин суспензия или таблетки (240 до 400 mg/m<sup>2</sup> /дневно) бяха 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 получиха 120 mg/m<sup>2</sup> /дневно невирапин, за приблизителен период от 4 седмици, последвано от 120 mg/m<sup>2</sup> /два пъти дневно (пациенти > 9 години) или 200 mg/m<sup>2</sup> /два пъти дневно (пациенти ≤ 9 години). Невирапиновия клирънс, преценен за телесно тегло, достигна максимални стойности при възрастта от 1 до 2 години с последващо намаляване с увеличение на възрастта. Установеният клирънс за невирапин, преценен за телесно тегло, беше приблизително два пъти по-висок при деца по-малки от 8 години, сравнен с възрастни. Полу-животът на невирапин за групата, подложена на проучване, след дозиране до steady-state, беше 25.9 ± 9.6 часа. При продължително приложение, средните стойности на терминалния полу-живот, се променяха 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, неврирапин индуцира чернодробни тумори при плъхове и мишки. При плъхове тези находки вероятно са свързани с факта, че неврирапин 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:**

**6.4. Списък на помощните вещества:**

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

**6.5. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

**6.6. Срок на годност:**

3 години

**6.7. Специални условия за съхранение:**

Няма специални препоръки за съхранение.

**6.8. Данни за опаковката:**

- Опаковка от поливинил хлорид (PVC)/алуминиево фолио или PVC с блистерни ленти от 10 таблетки, 6 блистерни ленти в опаковка или пластмасови флакони от полиетилен с висока плътност (HDPE) – 60 табл. във флакон, със запушалка от две части, осигурена срещу отваряне от деца.

- Опаковка, съдържаща 100 табл. в полиетиленови флакони

**7. Име и адрес на производителя:**

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

**8. Страни, в които е регистрирано лекарственото средство:**

Европейска Общност

**9. Първа регистрация на лекарственото средство:**

Америка – 21.06.1996 год. – NDA 20-636

За България – Nr.9800273/03.09.1998г.

**10. Дата на последна редакция:**

16.11. 2000г.

