

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16119/02/02

Від 29.06.17

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НЕВІРАПІН (NEVIRAPINE)

Склад:

діюча речовина: невірапін;

1 таблетка містить невірапіну 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, повідон.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Невірапін. Код АТС J05A G01.

Фармакологічні властивості.

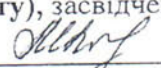
Фармакодинаміка.

Невірапін – ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ-1. Невірапін зв'язується безпосередньо зі зворотною транскриптазою і блокує РНК-залежну та ДНК-залежну активність ДНК-полімерази, викликаючи руйнування каталітичної ділянки ферменту. Дія невірапіну не конкурує ні з матричними, ні з нуклеозидними трифосфатами. Невірапін не є інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-2 чи еукаріотної ДНК-полімерази (таких як ДНК-полімерази людини типу α , β , γ або δ).

У клінічних дослідженнях невірапін асоціювався з підвищенням рівня холестерину ЛПВЩ та загальним покращанням співвідношення рівня загального холестерину до холестерину ЛПВЩ, вважається, що у загальній популяції це асоціюється з меншим ризиком серцево-судинних явищ. Однак у разі відсутності спеціальних досліджень з невірапіном щодо зміни ризику серцево-судинних явищ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів клінічний вплив цих спостережень залишається невідомим. Вибір протиретровірусних препаратів має керуватися, у першу чергу їхньою противірусною ефективністю.

Противірусна активність невірапіну *in vitro* була виміряна в різноманітних лініях клітин, включаючи моноклеарні клітини периферичної крові, макрофаги, похідні моноцитів та лімфоцитоїдні клітинні лінії. У недавніх дослідженнях із використанням лімфоцитів крові спинного мозку людини та 293 клітин нирки людського ембріона ЕС50 значення (концентрація 50 % пригнічення) мали діапазон 14-302 нМ відносно лабораторних та клінічних ізолятів ВІЛ-1.

Невірапін пригнічував противірусну активність *in vitro* проти ізолятів групи М ВІЛ-1 з монофілетичних груп А, В, С, D, F, G та Н та циркулюючих рекомбінантних форм (CRF),

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 

07.06.2017

Кочубей М.Є.

CRF01_AE, CRF02_AG та CRF12_BF (середнє EC50 значення 63 нМ). Невірапін не мав противірусної активності *in vitro* проти ізолятів з групи О ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

Невірапін у комбінації з ефавіренцом чинив сильну антагоністичну проти ВІЛ-1 дію *in vitro* та доповнював антагоністичну дію ритона віру, інгібітора протеази або енфувіртиду, інгібітора фузії. Невірапін мав додаткову синергічну проти ВІЛ-1 активність у комбінації з інгібіторами протеази: ампренавіром, атазанавіром, індинавіром, лопінавіром, нелфінавіром, саквінавіром і типранавіром та NRTI (нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази): абакавіром, диданозином, емтрицитабіном, ламівудином, ставудином, тенофовіром та зидовудином. Проти ВІЛ-1 активності невірапіну протидіяв анти-HBV (вірус гепатиту В) препарат адефовір та анти-HCV (вірус гепатиту С) препарат рибавірин *in vitro*.

При виборі нових протиретровірусних препаратів, які будуть призначати у комбінації з невірапіном, слід враховувати вірогідність перехресної резистентності. При припиненні курсу лікування протиретровірусними препаратами, до якого входить невірапін, слід брати до уваги довготривалість напівжиття невірапіну; при одночасному припиненні прийому протиретровірусних препаратів, тривалість на півжиття яких коротша за невірапін, низькі концентрації невірапіну у плазмі крові можуть утримуватися протягом тижня або більше і як наслідок – може розвинути резистентність.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика у дорослих. Невірапін легко всмоктується (> 90 %) після перорального прийому у здорових людей і дорослих, інфікованих ВІЛ-1. Абсолютна біодоступність у здорових дорослих після прийому разової дози становила 93 % (середнє значення) для таблетки 50 мг. Пікова концентрація невірапіну у плазмі крові 2 мкг/мл (7,5 мкМ) досягається через 4 години після прийому разової дози 200 мг. Після багаторазового прийому пікова концентрація невірапіну у межах дози від 200 до 400 мг/добу збільшується лінійно. Постійна концентрація невірапіну – 4,5 мкг/мл (17 мкМ), досягається при 400 мг/добу.

Ні їжа, ні антацидні засоби чи лікарські препарати на основі лужного буфера (наприклад, диданозину) на всмоктування невірапіну не впливають.

Невірапін легко проникає крізь плаценту і в грудне молоко. Невірапін приблизно на 60 % зв'язується з білками плазми крові у діапазоні плазмової концентрації від 1 до 10 мкг/мл. Концентрація невірапіну у спинномозковій рідині становила 45 % від його концентрації у плазмі крові. Це відношення приблизно дорівнює частці, що не зв'язується з білками плазми крові. Невірапін біотрансформується через окислювальний метаболізм за участю цитохрому Р450 до кількох гідроксильних метаболітів. Дослідження *in vitro* мікросом печінки людини дають підстави припускати, що окислювальний метаболізм невірапіну опосередковується ізоферментами цитохрому Р450 з ряду СYP3А, хоча інші ізоферменти можуть відігравати вторинну роль. Препарат виводиться переважно із сечею (81,3 %), а незначна частина – з фекаліями (10,1 %). Понад 80 % препарату в сечі становлять глюкоронідні сполуки гідроксильних метаболітів. Лише <3 % загальної дози виводиться у незмінному стані.

Невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому Р450 печінки. У міру продовження лікування при дозі 200-400 мг/добу протягом 2-4 тижнів фармакокінетика характеризується приблизно 1,5-2-разовим збільшенням видимого кліренсу невірапіну порівняно з одноразовим прийомом. Аутоіндукція також призводить до відповідного скорочення періоду напівжиття невірапіну у плазмі крові приблизно від 45 годин при разовій дозі до приблизно 25-30 годин після багаторазових доз 200-400 мг/добу.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

2

Пацієнти жінки показали на 13,8 % менший кліренс невірапіну, ніж чоловіки. Ця різниця не вважалася клінічно важливою. Оскільки ні маса тіла, ні індекс маси тіла (ВМІ) не мали впливу на кліренс невірапіну, вплив статі не можна пояснити розміром тіла. Фармакокінетика невірапіну у ВІЛ-1-інфікованих дорослих не змінюється залежно від віку (у межах 18-68 років) або раси.

Ниркова дисфункція. Ниркова недостатність (незначна, помірна і тяжка) не призводить до будь-яких достовірних змін у фармакокінетиці невірапіну. Однак в осіб із термінальною стадією ниркової недостатності, що вимагає діалізу, протягом тижневого періоду експозиції спостерігалось скорочення площі під фармакокінетичною кривою (далі – АUC) невірапіну на 43,5 %. Так само мало місце накопичення у плазмі крові метаболітів гідроксиневірапіну. Отже, для компенсації ефекту діалізу на кліренс невірапіну можна було б підсилити терапію невірапіном додатковою його дозою 200 мг після кожного сеансу діалізу. В інших випадках пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 20 мл/хв не потребують корекції дози невірапіну.

Порушення функції печінки. Не була змінена фармакокінетична диспозиція багатократного дозування невірапіну та п'яти окислених метаболітів.

Однак приблизно 15 % пацієнтів з фіброзом печінки мали найменші концентрації невірапіну понад 9000 нг/мл (що вдвічі перевищує середню найменшу концентрацію). Пацієнтів із порушенням функції печінки слід ретельно перевіряти на наявність токсичності, викликані препаратом.

У фармакокінетичному дослідженні однократної 200 мг дози невірапіну за участю ВІЛ-негативних пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (Чайлд-П'ю А, n=6; Чайлд-П'ю В, n=4) спостерігалось значне збільшення АUC невірапіну в одного пацієнта з Чайлд-П'ю В з асцитом, вказуючи на те, що пацієнти з погіршенням функції печінки та асцитом можуть мати ризик накопичення невірапіну в системному кровообігу. Оскільки невірапін індукує власний метаболізм при багатократному дозуванні, то це дослідження однократної дози може не відображати вплив порушення функції печінки на фармакокінетику багатократного дозування.

Фармакокінетика у дітей.

При прийомі 4/7 мг/кг та 150 мг/м² невірапін добре переноситься та проявляє ефективність у лікуванні дітей, які ніколи не приймали протиретровірусні препарати. Обидва режими дозування ефективні щодо зменшення вірусного навантаження. Фармакокінетичні дані у 33 пацієнтів (віковий діапазон 0,77-13,7 року) у групі інтенсивного взяття зразків продемонстрували, що після перорального прийому кліренс невірапіну збільшувався зі зростанням віку таким чином, що відповідає збільшенню площі поверхні тіла. Дозування невірапіну 150 мг/м² BID (після двотижневого застосування при 150 мг/м² QD) спричинило геометрично середні чи середні найменші концентрації невірапіну 4-6 мкг/мл (дані у дорослих). Крім того, найменші концентрації невірапіну, які спостерігалися, були аналогічними для двох методів.

Об'єднаний аналіз п'яти протоколів групи педіатричних клінічних досліджень зі СНІДу (РАСТГ), в яких порівнювали 245, 356, 366, 377 та 403 пацієнтів, дозволив провести оцінку дітей віком до 3 місяців (n=17), залучених до цих досліджень РАСТГ.

Клінічні характеристики.

Показання.

Невірапін 200 мг таблетки призначається в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування дорослих, підлітків та дітей будь-якого віку, які інфіковані

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

07.06.2017

Кочубей М.Є.

вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1). Невірапін 200 мг призначається для ВІЛ-інфікованих вагітних жінок (понад 14 тижнів гестації) для запобігання передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини.

Для вибору відповідної схеми лікування слід звернутися до найостанніших офіційних рекомендацій щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (наприклад, випущені ВООЗ).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів, які входять до складу препарату.
- Повторне призначення після відміни невірапіну: через тяжку форму висипань; через висипання, що супроводжувалися симптомами, які свідчать про генералізацію процесу або гіперчутливість; через клінічні прояви гепатиту, спричиненого невірапіном.
- Тяжка дисфункція печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю клас С), або тим, хто пройшов попереднє лікування з метою нормалізації рівня АСТ або АЛТ, що був більш ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН).
- Повторне призначення невірапіну після його відміни через підвищення рівня АСТ або АЛТ у 5 разів, що супроводжується відхиленням функції печінки – під час терапії препаратом.
- Одночасне застосування з невірапіном препаратів, що містять звіробій (*hypericum perforatum*) або рифампіцин, через ризик зниження концентрації невірапіну у плазмі крові та зниження його ефективності

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Доведено, що невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому печінки P₄₅₀ (CYP3A, CYP2B) і може спричиняти зниження плазмової концентрації інших супутньо призначених ліків, які значною мірою метаболізуються CYP3A чи CYP2B (див. підрозділ «Фармакокінетика»). Отже, може виникнути потреба в корекції дози.

На абсорбцію невірапіну не впливає прийом їжі, антацидні або лікарські засоби, до складу яких входить лужний буферний препарат.

Більша частина інформації про взаємодію зазначена у відсотковій зміні (геометрично середня) з інтервалом 90 % прогнозування (90 % PI).

Препарати за терапевтичною сферою	Взаємодія	Рекомендації стосовно супутнього прийому
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ		
Антиретровірусні препарати		
<i>NRTI (Нуклеозидні інгібітори зв ротної транскриптази)</i>		
Абакавір	Взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з абакавіром
Диданозин	Взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі з Невірапіном

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

07.06.2017

Кочубей М.Є.

Ламівудин 50 мг двічі на день	Взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з ламівудином
Ставудин: 30/40 мг	Значуща взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну зі ставудином
Тенофовір 300 мг один раз на день	Взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі з тенофовіром
Зидовудин 100-200 мг двічі на день	Значуща взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіном із зидовудином
NNRTI (Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази)		
Ефавіренз 600 мг один раз на день		Такий супутній прийом не рекомендується, оскільки паралельний прийом призводить до підвищеного ризику появи побічних та не покращує ефективність самого Невірапіну
PI (інгібітор протеази)		
Атазанавір/ритонавір 300/100 мг один раз на день 400/100 мг один раз на день	Атазанавір/ритонавір 300/100мг: AUC ↓ 0.58 (0.48–0.71) C _{min} ↓ 0.28 (0.20–0.40) C _{max} ↓ 0.72 (0.60–0.86) Атазанавір/ритонавір 400/100мг: AUC ↓ 0.81 (0.65–1.02) C _{min} ↓ 0.41 (0.27–0.60) C _{max} ↔ 1.02 (0.85–1.24) Невірапін AUC ↑ 1.25 (1.17–1.34) C _{min} ↑ 1.32 (1.22–1.43) C _{max} ↑ 1.17 (1.09–1.25)	Такий супутній прийом не рекомендується
Дарунавір/ритонавір 400/100 мг двічі на день	Значуща взаємодія відсутня	Комбінацію дарунавіру з 100 мг ритонавіру та Невірапіном можна застосовувати без коригування дози
Індінавір	Значуща взаємодія відсутня	Невірапін не слід застосовувати супутньо з індінавіром. Якщо застосовується супутній прийом

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017

Кочубей М.Є.

		підвищеного ритонавіру та можливий моніторинг лікування, комбінація з індінавіром допускається
Фосампренавір 1400 мг двічі на день	Ампренавір AUC ↓ 0,67 (0,55 – 0,80) C _{max} ↓ 0,65 (0,49 – 0,85) C _{min} ↓ 0,75 (0,63 – 0,89) Невірапін AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) C _{max} ↑ 1,34 (1,21 – 1,49) C _{min} ↑ 1,25 (1,14 – 1,37)	Невірапін не слід застосовувати супутньо з фосампренавіром, якщо паралельно не застосовувати ритонавір
Фосампренавір / ритонавір 700/100 мг двічі на день	Ампренавір AUC ↓ 0,89 (0,77 – 1,03) C _{max} ↓ 0,81 (0,69 – 0,96) C _{min} ↓ 0,97 (0,85 – 1,10) Невірапін AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) C _{max} ↑ 1,22 (1,10 – 1,35) C _{min} ↑ 1,13 (1,03 – 1,24)	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з фосампренавіром /ритонавіром
Лопінавір/ритонавір 400/100 мг (капсули) двічі на день	У ВІЛ-позитивних дорослих: Лопінавір AUC ↓ 0,73 (0,53– 0,98) C _{max} ↓ 0,54 (0,28 – 0,74) C _{min} ↓ 0,81 (0,62 – 0,95)	Хоча клінічне значення цього спостереження повністю не встановлено, рекомендується збільшення дози лопінавіру/ритонавіру до 533/133 мг (4 капсули) або 500/125 мг (5 таблеток дозуванням 100/25 мг) двічі на добу під час прийому їжі. Коригування дози Невірапіну не вимагається.
Лопінавір/ритонавір 300/75 мг/м ² двічі на день	Діти: Лопінавір AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09) C _{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) C _{max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)	Щодо дітей, то слід вирішити питання про збільшення дози лопінавіру/ритонавіру до 300/75 мг/м ² двічі на добу під час прийому їжі при супутньому прийомі Невірапіну, особливо для пацієнтів, у яких підозрюють знижену чутливість до лопінавіру/ритонавіру
Нелфінавір 750 мг три		Невірапін може знизити концентрацію нелфінавіру.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017

М.С. Кочубей
Кочубей М.Є.

рази на день		Комбінації слід уникати, у зв'язку з неможливістю підтримувати терапевтичну дозу нелфінавіру
Ритонавір 600 мг двічі на день	Взаємодія відсутня	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з ритонавіром
Саквінавір/ ритонавір	Доступні обмежені дані про супутній прийом саквінавіру, м'яких гелевих капсул, з ритонавіром, що не вказує на будь-яку клінічно значущу взаємодію між саквінавіром разом з ритонавіром та невірапіном	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з саквінавіром, який слід приймати паралельно з ритонавіром
Типранавір / ритонавір 500/200 мг двічі на день	Обмежені дані, отримані з дослідження з участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, показали клінічно незначуще зниження на 20 % TPV C _{min}	Обидва лікарські засоби є гепатотоксичними, тому така комбінація не є рекомендованою
Вхідні інгібітори		
Енфувіртид	Не очікується взаємодії завдяки метаболічному шляху виведення енфувіртиду. Не очікується клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між енфувіртидом та супутнім прийомом невірапіну	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з енфувіртидом
Маравірок 300 мг один раз на день	Маравірок AUC ↔ 1.01 (0.6–1.55) C _{min} ND C _{max} ↔ 1.54 (0.94–2.52) Концентрації невірапіну не вимірювали, не очікується жодного ефекту	Невірапін можна приймати супутньо без коригування дози
Інгібітори інтегрази		
Ралтегравір 400 мг двічі на день	Не має доступних даних. Не очікується взаємодії завдяки метаболічному	Тому коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну

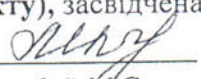
Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017

Кочубай М.Є.

7

	шляху виведення ралтегравіру.	з ралтегравіром
Антибіотики		
Кларитроміцин 500 мг двічі на день	<p>Кларитроміцин AUC ↓ 0.69 (0.62–0.76) C_{min} ↓ 0.44 (0.30–0.64) C_{max} ↓ 0.77 (0.69–0.86)</p> <p>Метаболіт 14-ОН AUC ↑ 1.42 (1.16–1.73) C_{min} ↔ 0 (0.68–1.49) C_{max} ↑ 1.47 (1.21–1.80)</p> <p>Невірапін AUC ↑ 1.26 C_{min} ↑ 1.28 C_{max} ↑ 1.24</p>	<p>Експозиція кларитроміцину значно знизилася, збільшення 14-ОН метаболіт вплив. Оскільки активний метаболіт має знижену активність щодо avium-інтрацелюлярної бактерії, загальна активність проти патогена може бути змінена. . Слід прийняти рішення щодо альтернативної терапії щодо кларитроміцину при лікуванні пацієнта, азитроміцином. До того ж, рекомендується ретельний моніторинг відхилень з боку функції печінки.</p>
Рифабутин 150 або 300 мг один раз на день	<p>Рифабутин AUC ↑ 1.17 (0.98–1.40) C_{min} ↔ 1.07 (0.84–1.37) C_{max} ↑ 1.28 (1.09–1.51)</p> <p>Метаболіт 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↑ 1.24 (0.84–1.84) C_{min} ↑ 1.22 (0.86–1.74) C_{max} ↑ 1.29 (0.98–1.68)</p> <p>Було повідомлено про клінічно незначуще збільшення кліренсу невірапіну (на 9 %) порівняно з історичними фармакокінетичними даними</p>	<p>Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невірапіну з рифабутином. Через високу суб'єктивну варіабельність у деяких пацієнтів може бути значне підвищення експозиції до рифабутину та підвищений ризик токсичності через рифабутин. Тому слід з обережністю застосовувати супутній прийом</p>
Рифампіцин 600 мг один раз на день	<p>Рифампіцин AUC ↔ 1.11 (0.96–1.28) C_{min} ND C_{max} ↔ 1.06 (0.91–1.22)</p> <p>Невірапін AUC ↓ 0.42 C_{min} ↓ 0.32</p>	<p>Невірапін та рифампіцин не слід приймати у комбінації. Лікарі, яким необхідно лікувати пацієнтів, супутньо інфікованих туберкульозом та які проходять терапію, що містить Невірапін, можуть прийняти рішення про застосування рифабутину.</p>

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
07.06.2017 Кочубей М.С.

	$C_{max} \downarrow 0.50$	
Протигрибкові препарати		
Флюконазол 200 мг один раз на день	Флюконазол AUC ↔ 0.94 (0.88–1.01) C_{min} ↔ 0.93 (0.86–1.01) C_{max} ↔ 0.92 (0.85–0.99) Експозиція невірапіну: 100 % порівняно з історичними даними, коли вводили тільки невірапін	Через ризик підвищення експозиції до Невірапіну слід бути обережним при супутньому прийомі лікарських засобів не випадок прояву токсичності
Ітраконазол 200 мг один раз на день	Ітраконазол AUC ↓ 0.39 C_{min} ↓ 0.13 C_{max} ↓ 0.62 Не було клінічно значущих змін за фармакокінетичними параметрами після додавання невірапіну	Слід вирішити питання про коригування дози ітраконазолу при супутньому прийомі цих двох препаратів
Кетоконазол 400 мг один раз на день	Кетоконазол AUC ↓ 0.28 (0.20–0.40) C_{min} ND C_{max} ↓ 0.56 (0.42–0.73) Рівні невірапіну у плазмі крові ↑ на 1.15-1,28 порівняно з історичним контролем	Кетоконазол та Невірапін не можна приймати разом
Протималярійні засоби		
Хінін	AUC ↓ 0.67 C_{max} ↓ 0.64	Невірапін значно знижує концентрацію хініну і може зменшити його протималярійний ефект
Атовакон, хлорохінін, мефлохінін, прогуаніл, сульфадоксин, пірмезамін	Немає даних стосовно лікарських взаємодій	З огляду на теоретичні відомості значущі взаємодії маловірогідні
Люмефантрін	AUC ↑ 1.56 C_{max} ↑ 1.24	Попередні дослідження припускають відсутність збільшення побічних ефектів з боку люмефантрину.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

		Невірапін і артеметер + люмефантрін можна приймати разом без регулювання дози (дивіться також інформацію стосовно артемизинину і його похідних)
Артемизинин і його похідні	Не має доступних клінічних даних	Невірапін може знижувати концентрацію артемизинина і його похідних, але клінічні наслідки невідомі
Протисудомні препарати		
Карбамазепін, фенобарбітал, дифенін	Не має доступних клінічних даних	Концентрації невірапіну і проти судомних препаратів, можливо буде знижуватися, що може призвести до неефективності лікування; спільного прийому слід уникати, якщо не можливо відстежити антиретровірусний та протиепілептичний ефекти
Антациди		
Циметидин	Циметидин істотно не впливає на фармакокінетику невірапіну Невірапін C_{min} ↑ 1,07	Не потрібно коригувати дозу при супутньому прийомі циметидину та Невірапіну
Антитромботичні препарати		
Варфарин	Взаємодія між невірапіном та антитромботичним препаратом варфарином є складною, з потенціалом як до подовження, так і до зменшення часу коагуляції при супутньому прийомі	Необхідно ретельно контролювати рівні антикоагуляції
Контрацептивні засоби		
Депро-медроксипрогестерону ацетат (DMPA) 150 мг кожні 3 місяці	Депро-медроксипрогестерону ацетат (DMPA) AUC ↔ C_{min} ↔	Немає необхідності у коригуванні дози при супутньому прийомі DMPA та Невірапіну. Супутній прийом Невірапіну не вплинув на ефект DMPA щодо пригнічення овуляції

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

07.06.2017

Кочубей М.Є.

	$C_{max} \leftrightarrow$ Невірапін AUC \uparrow 1.20 $C_{max} \uparrow$ 1.20	
Етинілу естрадіол (ЕЕ) 0,035 мкг	Етинілу естрадіол (ЕЕ) AUC \downarrow 0.80 (0.67–0.97) C_{min} ND $C_{max} \leftrightarrow$ 0.94 (0.79–1.12)	Пероральні гормональні контрацептиви не слід застосовувати як єдиний метод контрацепції жінкам, які приймають Невірапін (також див. розділ «Особливості застосування»). Не були встановлені відповідні дози для гормональних контрацептивів (пероральних або інших форм застосування), крім ДМРА, у комбінації з Невірапіном стосовно безпечності та ефективності
Норетиндрон (NET) 1,0 мг (однократна доза)	Норетиндрон (NET) AUC \downarrow 0.81 (0.70–0.93) C_{min} ND $C_{max} \downarrow$ 0.84 (0.73–0.97)	
Препарати замісної терапії при наркотичній залежності		
Метадон індивідуального дозування	Метадон AUC \downarrow 0.40 (0.31–0.51) C_{min} ND \downarrow 0.58 (0.50–0.67) C_{max}	Пацієнтам на підтримуючій терапії метадоном, які розпочинають прийом Невірапіну, необхідно проводити контроль на предмет появи синдрому відміни, та слід відповідним чином провести коригування дози метадону
Рослинні препарати		
Звіробій	Рівні невірапіну в сироватці крові можуть бути знижені завдяки супутньому прийому рослинного препарату «звіробій» (<i>Hypericum perforatum</i>) Це відбувається через стимулювання звіробоєм ферментів метаболізму препарату та/або транспортних білків	Рослинні препарати, що містять звіробій, не комбінують з Невірапіном. Якщо пацієнт вже приймає звіробій, то слід перевірити рівні невірапіну та можливого вірусу і припинити прийом звіробою. Рівні невірапіну можуть збільшитися після припинення прийому звіробою. Може виникнути потреба у коригуванні дози Невірапіну. Ефект стимулювання може тривати ще щонайменше 2 тижні після припинення лікування звіробоєм

Особливості застосування.

Невірапін слід використовувати щонайменше, з двома іншими антиретровірусними препаратами (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Невірапін не слід використовувати в якості єдиного антиретровірусного лікарського засобу, тому що монотерапія будь-яким антиретровірусним препаратом може призвести до розвитку

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017

Кочубей М.Є.

резистентності до вірусу. Невірапін зберігається в крові протягом тривалого періоду часу після переривання або припинення лікування; в результаті субтерапевтичних концентрацій та може викликати резистентність до невірапіну (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Комбінована терапія з невірапіном не виліковує ВІЛ-1; пацієнти можуть продовжувати відчувати симптоми захворювання, пов'язані з пізніми стадіями ВІЛ-1, в тому числі умовно-патогенні інфекції. Пацієнтам повинні знати, що антиретровірусна терапія, не виключає ризик передачі ВІЛ-1 іншим, через статевий контакт або заражену кров. Відповідні запобіжні заходи повинні застосовуватися.

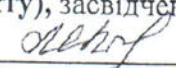
Перші 18 тижнів терапії невірапіном – критичний період, протягом якого пацієнтів слід ретельно контролювати стосовно важких і загрозливих для життя шкірних реакцій (в тому числі синдрому Стивенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу), а також відносно розвитку серйозного та загрозливого для життя гепатиту або печінкової недостатності. Ризик розвитку реакції з боку печінки та шкірних реакцій максимальний в перші 6 тижнів терапії. Інтенсивний клінічний і лабораторний моніторинг, включаючи моніторинг функції печінки, повинен бути виконаний, на початку терапії та протягом перших 6 тижнів лікування. Однак, ризик печінкових реакцій може зберігатися і у подальшому, тому моніторинг повинен тривати через певні проміжки часу. Більш високий рівень CD4 на початку терапії у жінок підвищує ризик розвитку печінкових побічних реакцій. Якщо користь від лікування не перевищує ризик, лікування невірапіном не слід починати у жінок з лімфоцитами CD4 більше ніж 250 клітин/мм³ або у чоловіків з лімфоцитами CD4 більше ніж 400 клітин/мм³. Пацієнти з ознаками розвитку гепатиту, тяжких шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості повинні припинити лікування невірапіном і негайно звернутися за медичною допомогою. Невірапін не можна назначати вдруг, якщо при первісному лікуванні були важкі печінкові реакції, шкірні реакції або визначена гіперчутливість (див. розділ «протипоказання»). У деяких випадках реакції з боку печінки прогресували, незважаючи на припинення лікування. Не слід поновлювати прийом невірапіну після прояву тяжких печінкових, шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості. Дозу слід підбирати дуже ретельно, особливо протягом 14-денного початкового періоду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Шкірні реакції:

У пацієнтів, які отримували препарат, спостерігалися тяжкі та загрозливі для життя шкірні реакції, які можуть спричинити навіть летальний наслідок. У разі виникнення навіть поодиноких висипів слід ретельно спостерігати за станом пацієнта. Застосування препарату потрібно припинити і згодом не поновлювати, якщо у пацієнта спостерігаються сильні висипання або висипання, які супроводжуються системними симптомами (такими як пропасниця, пухирі, ураження слизової оболонки порожнини рота, кон'юнктивіт, набряк обличчя, біль у м'язах або суглобах, загальний дискомфорт), включаючи синдром Стивенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Застосування Невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта виникають реакції гіперчутливості, що характеризуються висипанням із системними симптомами, а також вісцеральні ураження,

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

такі як гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок або інші ознаки вісцеральних уражень (див. розділ «Побічна дія»). Пацієнтам слід повідомити, що найчастішим проявом токсичності Невірапіну є висипання. Слід запроваджувати початковий період, оскільки було встановлено, що він зменшує частоту висипань (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Більшість випадків висипання, пов'язаного з Невірапіном, виникає протягом перших 6 тижнів терапії, тому слід забезпечити пильний нагляд за станом пацієнта щодо появи висипання протягом цього періоду. Пацієнтів слід поінформувати, що у разі появи висипання протягом початкового періоду дозу не слід підвищувати, поки висипання не зникне. Режим дозування 200 мг 1 раз на добу триває не довше 28 днів, після чого слід перейти на альтернативний режим. У рідкісних випадках спостерігався рабдоміоліз у пацієнтів, у яких були реакції з боку шкіри та/або печінки, пов'язані із застосуванням Невірапіну. Супутній прийом преднізону не призводить до зменшення частоти появи висипань, пов'язаних з невірапіном, і може спричинити збільшення висипань, протягом перших 6 тижнів терапії Невірапіном. До факторів ризику розвитку шкірних реакцій належить недотримання встановленого режиму прийому дози 200 мг 1 раз на добу протягом перших початкового періоду. Затримка між появою початкових симптомів і наданням медичної консультації може збільшити ризик серйозніших наслідків шкірних реакцій. При ВІЛ-терапії жінки мають більший ризик появи висипань, ніж чоловіки, незалежно від того, чи отримують вони терапію, до складу якої входить невірапін.

Реакції з боку печінки:

У пацієнтів, які отримували невірапін, спостерігалася тяжка і загрозна для життя гепатотоксичність, включаючи летальний фульмінантний гепатит. Ризик розвитку печінкових реакцій є найбільшим протягом перших 6 тижнів терапії (критичними є 18 тижнів). Протягом усього лікування слід продовжувати здійснювати контроль з частими інтервалами. Пацієнтів слід повідомити про те, що печінкові реакції є головними проявами токсичності невірапіну. Пацієнтам із симптомами гепатиту слід відмінити препарат і негайно звернутися по медичну допомогу з обов'язковим проведенням лабораторного обстеження печінки. У рідкісних випадках спостерігався рабдоміоліз у пацієнтів, у яких були реакції з боку шкіри та/або печінки, пов'язані із застосуванням Невірапіну.

Повідомлялося про серйозну гепатотоксичність, включаючи печінкову недостатність, що потребує трансплантації, що виникала в осіб, неінфікованих ВІЛ, які отримували багаторазові дози Невірапіну у межах профілактики після контакту з ВІЛ, і яка є незатвердженим показанням і, таким чином, застосування Невірапіну не можна рекомендувати.

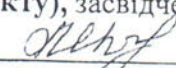
Підвищені рівні АСТ і АЛТ $> 2,5 \times$ ВМН та/або супутня інфікованість гепатитом В і/або С на початку протиретровірусної терапії, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку печінкових побічних реакцій під час протиретровірусної терапії в цілому, включаючи схеми лікування, до яких належить Невірапін.

Жінки і пацієнти зі збільшеною кількістю CD4 належать до групи підвищеного ризику розвитку печінкових реакцій. У жінок ризик розвитку реакцій з боку печінки, з появою висипань, в 3 рази більша (5,8 % порівняно з 2,2 %), а пацієнти з підвищеним показником CD4 на початку прийому препарату мають більший ризик розвитку реакцій з боку печінки, пов'язаних з невірапіном.

Згідно з ретроспективним оглядом, жінки з показником CD4 > 250 клітин/мм³ мають в 12 разів більший ризик побічних

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

реакцій з боку печінки порівняно з жінками, в яких показник CD4 <250 клітин/мм³ (11,0 % порівняно з 0,9 %). Підвищений ризик спостерігався у чоловіків з показником CD4 >400 клітин/мм³ (6,3 % порівняно з 1,2 % у чоловіків з показником CD4 <400 клітин/мм³).

Контроль стану печінки. Під час застосування Невірапіну повідомлялося про відхилення в показниках функції печінки, у деяких випадках – у перші тижні терапії. Часто повідомлялося про безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки, що не є обов'язковим протипоказанням для застосування Невірапіну. Безсимптомне підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази не є протипоказанням для продовження терапії. Суворо рекомендується проводити аналізи показників функції печінки з частими інтервалами згідно з клінічними потребами пацієнта, особливо протягом перших 18 тижнів терапії. Клінічний і лабораторний контроль має тривати протягом усього часу лікування Невірапіном. Лікарям і пацієнтам необхідно пильно стежити за появою будь-яких продромальних проявів або даних аналізів, що свідчать про гепатит, таких як анорексія, нудота, жовтяниця, білірубінурія, ахолічний кал або збільшення болючості печінки. Пацієнтів слід застерегти, що у разі виявлення цих ознак слід звернутися по медичну допомогу. Якщо АСТ або АЛТ становить > 2,5 x ULN (верхня межа норми) до або під час лікування, аналіз функції печінки слід проводити частіше, протягом регулярних клінічних візитів. Невірапін протипоказано призначати пацієнтам, у яких АСТ або АЛТ до лікування становить > 5 x ULN (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо АСТ або АЛТ збільшується до рівня > 5 x ULN протягом лікування, застосування невірапіну слід негайно припинити. Якщо АСТ або АЛТ повернулися до своїх початкових рівнів і у пацієнта немає жодних клінічних ознак або симптомів гепатиту або загальних симптомів і якщо результати аналізів не свідчать про будь-які порушення функцій органів, можна поновити прийом невірапіну, ґрунтуючись на клінічних потребах і оцінці або виходячи з окремого випадку. Прийом Невірапіну слід поновити з посиленням клінічним і лабораторним контролем, починаючи з дози 200 мг/добу протягом 14 днів, після чого перейти на прийом 400 мг/добу. У разі повторного виникнення відхилень у функції печінки застосування невірапіну слід припинити зовсім. У разі виникнення клінічного гепатиту, який характеризується анорексією, нудотою, блюванням, жовтяницею і результатами лабораторних аналізів (такими як помірні або значні відхилення в показниках функції печінки (за винятком гаммаглутамілтрансферази), застосування невірапіну слід повністю припинити. Невірапін не слід повторно призначати пацієнтам, яким довелося припинити його прийом внаслідок розвиненого через невірапін клінічного гепатиту.

Контрацепція:

Терапія Невірапіном не зменшує ризику горизонтальної передачі ВІЛ-1 іншим особам. Жінкам, які приймають Невірапін, не слід застосовувати гормональні методи контрацепції (наприклад, Депо-медроксипрогестерону ацетат), оскільки невірапін може знизити плазмову концентрацію цих лікарських засобів. Тому, аби знизити ризик передачі ВІЛ-інфекції, рекомендується застосовувати бар'єрні методи контрацепції.

Порушення ліпідного обміну:

Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з перерозподілом (ліподистрофія) жирових відкладень на тілі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включаючи зменшення периферичних та підшкірних жирових відкладень на обличчі, збільшення інтраабдомінальних та вісцеральних жирових відкладень, гіпертрофію молочних залоз та кумуляцію жиру у дорсоцервікальних ділянках (горб бізона).

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Е.

Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеролемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз: хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною, випадки остеонекрозу спостерігалися головним чином у пацієнтів із запущеною хворобою та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність звертатися за медичною допомогою у разі появи болю, ригідності у суглобах або рухових порушень.

Синдром імунного відновлення: у ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) *pneumonia*. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та при необхідності розпочати їх лікування. У становленні імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса, поліоміозит та синдром Гійєна-Барре), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину.

Лактоза: Даний препарат містить 928 мг моногідрату лактози при прийомі в рекомендованій дозі 2 таблетки на добу. Пацієнтам зі спадково зумовленою аномалією обміну речовин – галактоземією, дефіцитом лактази (The Lapp lactose deficiency) або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції – препарат не призначають.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Адекватних і добре контрольованих досліджень лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок не проводилося. У вагітних підвищена гепатотоксичність; індукція ферментів; частота мутацій стійкості до препарату - близько 20 % навіть при одно- чи двократному застосуванні. Тому застосування невірапіну у період вагітності можливе лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Після перорального застосування невірапін легко проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко. Оскільки невірапін і вірус проникають у грудне молоко, матерям не рекомендується годувати немовлят груддю, щоб уникнути вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальних досліджень впливу препарату на здатність керувати автомобілем і механізмами не проводилось. Але є повідомлення про виникнення сонливості при застосуванні Невірапіну. При виникненні втомі пацієнтам, які застосовують Невірапін, рекомендується утриматися від керування автомобілем та виконання інших потенційно небезпечних видів діяльності, які потребують підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

Спосіб застосування та дози.

Лікування невірапіном повинен призначати лікар з досвідом лікування ВІЛ-інфекції. Невірапін приймають не залежно від прийому їжі.

Дорослі та підлітки з вагою понад 25 кг:

Рекомендована доза препарату – 1 таблетка 200 мг щодня протягом перших 14 днів (слід дотримуватися такого початкового періоду, оскільки було встановлено, що це зменшує частоту появи висипань), після чого приймають 1 таблетку 200 мг 2 рази на добу у поєднанні принаймні з двома додатковими протиретровірусними засобами.

Регулювання дози

Пацієнтам, у яких протягом 14-денного початкового періоду прийому добової дози у 200 мг сталося висипання, не можна підвищувати дозу доти, доки воно не мине (див. розділ «Особливості застосування»). Режим дозування 200 мг 1 раз на добу має тривати не довше 28 днів, після чого слід перейти на альтернативний режим.

Пацієнти, які припинили прийом препарату більш ніж на 7 днів, мають знову розпочати прийом препарату в рекомендованих дозах із двотижневим періодом застосування.

Діти. Застосовують у дітей з вагою більше 25 кг у дозі 200 мг два рази на день.

У випадках, коли вага становить менше 25 кг, застосовують розчин для перорального застосування.

Загальні зауваження: пацієнтів слід повідомити про необхідність щоденного застосування препарату так, як було призначено лікарем. Якщо прийом було пропущено, наступну дозу не слід подвоювати, але її треба прийняти якомога швидше.

До того як призначати терапію невірапіном, а також із належними інтервалами протягом терапії слід робити біохімічні аналізи, включаючи аналіз функції печінки (див. розділ Ниркова недостатність

Регулювання дози не потрібно для пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 20 мл / хв. (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для пацієнтів з порушенням функції нирок, після кожної процедури діалізу рекомендується прийняти дозу 200 мг невірапіну.

печінкова недостатність

Печінкова недостатність.

Невірапін не слід призначати у пацієнтам з тяжкою дисфункцією печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю клас С, див. розділ «Протипоказання»). Регулювання дози не потрібно у пацієнтів з легкою і помірною печінковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Люди похилого віку:

Застосування невірапіну не досліджувалось у пацієнтів у віці старше 65 років.

Передозування.

Антидот при передозуванні Невірапіну невідомий. Повідомлялося про випадки передозування Невірапіну у межах від 800 до 6 000 мг/добу протягом 15 діб прийому. У пацієнтів спостерігалися набряки, вузилкова еритема, підвищена втомлюваність, пропасниця, головний біль, безсоння, нудота, інфільтрати у легенях, короткотривале запаморочення, блювання, підвищення рівня трансаміназ і зменшення маси тіла. Після припинення прийому Невірапіну всі явища зникали.

Діти. Повідомляли про один випадок значного випадкового передозування у новонародженої дитини. Введена доза у 40 разів перевищувала рекомендовану дозу 2 мг/кг на добу. При цьому спостерігалася слабо виражена нейтропенія і гіперлактатемія, які спонтанно зникли у межах одного тижня без будь-яких клінічних ускладнень. Через 1

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

07.06.2017

Кочубей М.Є.

рік розвиток цієї дитини залишався нормальним.

Побічні реакції.

Крім висипань та порушень функції печінки найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними з терапією невірапіном, були нудота, підвищена втомлюваність, пропасниця, головний біль, блювання, діарея, біль у животі та міалгія.

Зрідка терапія Невірапіном може спричинити анемію або нейтропенію. У поодиноких випадках повідомлялося про артралгію як про автономне захворювання у пацієнтів, які отримували терапію, до схеми якої входить Невірапін.

Найбільшими серйозними побічними реакціями були: синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз; тяжка форма гепатиту; серйозна дисфункція печінки; синдром гіперчутливості, що супроводжувався висипаннями з підвищенням температури тіла, артралгією, міалгією, збільшенням лімфатичних вузлів; вісцеральні ураження, такі як гепатит; еозинofilія, гранулоцитопенія і ниркова дисфункція. Перші 18 тижнів лікування є критичним періодом, який потребує пильного нагляду.

Було повідомлено про наступні побічні реакції, що, можливо, пов'язані із застосуванням Невірапіну. Зазначена частота ґрунтується на даних клінічних випробувань.

Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу:

понад 10 % – дуже часто;

1-10 % – часто;

0,1-1 % – нечасто;

0,01-0,1 % – поодинокі;

менше 0,01 % – рідкісні.

З боку системи крові та лімфатичної системи

поодинокі: гранулоцитопенія, анемія, лімфоаденопатія.

З боку імунної системи

часто: алергічні реакції;

нечасто: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневричний набряк, кропив'янку, аутоімунні розлади (дифузний токсичний зоб).

Неврологічні розлади

часто: головний біль.

Шлунково-кишкові розлади

часто: нудота;

нечасто: блювання, біль у животі;

поодинокі: діарея.

Розлади гепатобіліарної системи

часто: гепатит (1,2 %), відхилення в лабораторних показниках функції печінки (див. інформацію нижче); нечасто: жовтяниця;

поодинокі: печінкова недостатність/фулмінантний гепатит (див. інформацію нижче).

З боку шкіри і підшкірної клітковини

часто: висипання (9 %);

нечасто: синдром Стівенса-Джонсона (0,3 %), кропив'янка;

поодинокі: токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

нечасто: біль у м'язах (міалгія);

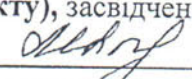
поодинокі: біль у суглобах (артралгія).

Загальні розлади і порушення у місці введення

нечасто: підвищена втомлюваність, пропасниця.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

Шкіра і підшкірні тканини. Найтипівішим клінічним проявом токсичності Невірапіну є висипання. Тяжкі або шкірні реакції, які загрожують життю, виникають з частотою приблизно у 2 %. До них належать синдром Стівенса-Джонсона (приблизно у 0,3 %) або рідше – токсичний епідермальний некроліз, який виникає тільки протягом перших 6 тижнів терапії. Висипання бувають або самостійними, або як складова синдрому гіперчутливості, що характеризується висипанням, загальними симптомами, такими як пропасниця, артралгія, міалгія і лімфаденопатія, так і вісцеральними ушкодженнями, такими як гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і ниркова дисфункція. Повідомлялося про летальні наслідки синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та синдрому гіперчутливості.

Висипання зазвичай незначні або помірні, у вигляді плямисто-папульозних еритематозних елементів, зі свербіжем або без нього, на тулубі, обличчі і кінцівках. Повідомлялося про алергічні реакції (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк і кропив'янку). Переважна більшість випадків висипань будь-якої тяжкості трапляється протягом перших 6 тижнів терапії.

Гепатобіліарні явища. Найчастіше в лабораторних аналізах спостерігаються такі відхилення від норми: підвищення рівня лабораторних показників функції печінки, включаючи АЛТ, АСТ, гаммаглутамілтрансферазу, загальний білірубін і лужну фосфатазу. Найчастіше трапляються безсимптомні підвищення рівня гамаглутамілтрансферази. Є повідомлення про випадки захворювання на жовтяницю. У пацієнтів, які приймали невірапін, спостерігалися випадки захворювання на гепатит, серйозну і життєво небезпечну гепатотоксичність та летальний фульмінантний гепатит. Ризик розвитку гепатиту серед пацієнтів, які приймали Невірапін протягом року, був у два рази вищим порівняно з плацебо. Підвищені показники АСТ або АЛТ та/або позитивна серологічна реакція на гепатит В або Невірапіну і в контрольній групі. Ризик розвитку печінкових побічних явищ протягом 1 року терапії Невірапіном був менше 2 % серед пацієнтів із негативною пробою на гепатит В і/або С. Перші 18 тижнів є критичним періодом, який потребує пильного нагляду. Ризик розвитку побічних явищ з боку печінки є найбільшим протягом перших 6 тижнів терапії. Проте ризик залишається і після цього періоду, тому протягом усього періоду лікування слід продовжувати з короткими інтервалами здійснювати пильний нагляд за станом пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»). Клінічні прояви гепатиту можуть бути ізольованими або поєднуватися з висипанням та/або іншими загальними симптомами. Щодо нагляду за результатами лабораторних показників функції печінки див. розділ «Особливості застосування».

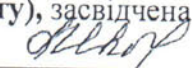
Діти. Побічні дії, пов'язані з НЕВІРАПІНОМ, які найчастіше спостерігаються у дітей, подібні до тих, що й у дорослих, за винятком гранулоцитопенії, яка найчастіше спостерігається у дітей. У постмаркетингових спостереженнях анемія частіше виникала серед дітей.

Профілактика вертикальної передачі. Ні у матерів, ні у дітей не виникало серйозних випадків висипань або печінкових побічних реакцій, які мали б відношення до НЕВІРАПІНУ.

Комплексна протиретровірусна терапія супроводжувалася перерозподілом жиру (ліподистрофією) у ВІЛ-пацієнтів, включаючи втрату периферичного та лицьового підшкірного жиру, збільшення інтраабдомінального та вісцерального жиру, гіпертрофію молочних залоз та дорзоцервікальне накопичення жиру («бичачий горб»).

Зниження рівня фосфору в крові, підвищення артеріального тиску (спостерігалися у клінічних дослідженнях із супутнім застосуванням тенофовіру/емтрицитабіну).

Комбінована протиретровірусна терапія призводила до метаболічних відхилень

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 

07.06.2017

Кочубей М.С.

(гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та гіперлактатемія).

При застосуванні Невірапіну у комбінації з іншими протиретровірусними препаратами повідомлялося також про наступні реакції: панкреатит, периферична невралгія, тромбоцитопенія. Гостра ниркова недостатність.

Були описані випадки гепаторенального синдрому.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на момент проведення комплексної протиретровірусної терапії може виникати запальна реакція на асимптоматичну або залишкову опортуністичну інфекцію.

У поодиноких випадках виникав остеонекроз, особливо у пацієнтів із загальновідомими факторами ризику, прогресуючою ВІЛ-хворобою та/або тривалою комплексною протиретровірусною терапією.

Термін придатності. 60 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці.

Упаковка.

По 60 таблеток у контейнері з кришечкою та з контролем першого розкриття, по 1 контейнеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

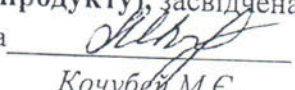
Виробник. Мілан Лабораторіес Лімітед / Mylan Laboratories Limited

Місцезнаходження.

F4, F12, М.І.Д.К. Малєгаон, Сіннар, Нашік – 422 113, Махараштра, Індія / F- 4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik - 422 113, Maharashtra, India

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

07.06.2017


Кочубей М.Є.

До реєстраційного посвідчення
№ ЧА/16119/02/02

Від 29.06.2017

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від
імені Заявника.

Nevirapine 200 mg tablets
(Mylan Lab. Ltd), HA396

WHOPAR part 4

September 2010
Section 6 updated: September
2016

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



Page 1 of 18

[Handwritten signature]

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nevirapine 200 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg of nevirapine (as anhydrous).

Excipient: each tablet contains 464 mg of lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off-white, biconvex uncoated tablet, debossed with "M107" on one side and scored on both sides.

The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nevirapine 200 mg tablets are indicated in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) infected adults, adolescents, and children of any age (see section 4.4).

Nevirapine chemoprophylaxis is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-fetal HIV transmission. The most recent official guidelines on prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV (e.g. those issued by WHO) should be consulted to choose the appropriate regimen.

4.2 Posology and method of administration

Nevirapine 200 mg tablets should be prescribed by health professionals who are experienced in the treatment of HIV infection.

Nevirapine 200 mg tablets may be taken with food or between meals.

Adults, children and adolescents weighing over 25 kg

The recommended dose of Nevirapine 200 mg tablets is one 200-mg tablet daily for the first 14 days (this lead-in period has been found to lessen the frequency of rash), followed by one 200-mg tablet twice daily, in combination with at least two additional antiretroviral agents.

Dose management considerations

Patients experiencing rash during the 14-day lead-in period of 200 mg once daily should not have their nevirapine dose increased until the rash has resolved. The isolated rash should be closely monitored (please refer to section 4.4). The 200 mg once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days when an alternative treatment should be sought due to the possible risk of underexposure and resistance.

Patients who interrupt nevirapine dosing for more than 7 days should restart the recommended dosing regimen using the 14-day lead-in period.

For adverse effects that require interruption of nevirapine therapy, see section 4.4.



M. Ouf

Children

Nevirapine 200 mg tablets, following the dosing schedule described above, are suitable for children and adolescents who weigh more than 25 kg.

Nevirapine oral suspension can be used for infants and children weighing less than 25 kg; the oral suspension is also used for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with creatinine clearance ≥ 20 ml/minute, see section 5.2. For patients with renal dysfunction requiring dialysis an additional 200-mg dose of Nevirapine 200 mg tablets following each dialysis treatment is recommended.

Hepatic impairment

Nevirapine should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C, see section 4.3). No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly:

Nevirapine 200 mg tablets have not been specifically investigated in patients over the age of 65 years.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Nevirapine must not be re-administered to patients who have required permanent discontinuation for severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis due to nevirapine.

Nevirapine must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) or pre-treatment aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 5 times upper limit of normal (ULN).

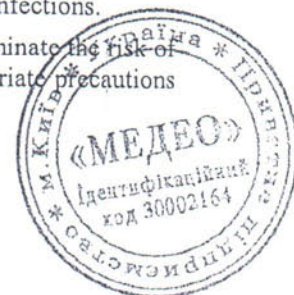
Rifampicin and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) must not be used while taking nevirapine due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of nevirapine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral agents (see section 5.1). It should not be used as the sole active antiretroviral, because monotherapy with any antiretroviral can result in the development of viral resistance. Nevirapine persists in the blood for significant period after interrupting or discontinuing treatment; the resulting subtherapeutic concentration can induce viral resistance against nevirapine (see section 5.1)

Combination therapy with nevirapine is not a curative treatment for HIV-1; patients may continue to experience illnesses associated with advanced HIV-1 infection, including opportunistic infections.

Patients should be advised that current antiretroviral therapy has not been proven to eliminate the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contaminated blood. Appropriate precautions should continue to be taken.



The first 18 weeks of therapy with nevirapine are a critical period during which patients should be closely monitored for severe and life-threatening skin reactions (including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and for serious and life-threatening hepatitis or hepatic failure. The risk of hepatic events and skin reactions is greatest in the first 6 weeks of therapy. Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver function tests, should be performed when initiating therapy and during the first 6 weeks of treatment. However, the risk of hepatic events persists beyond this period and monitoring should continue at frequent intervals. Female gender and higher CD4 counts at the initiation of therapy increase the risk of hepatic adverse events. Unless the benefit outweighs the risk, nevirapine should not be initiated in women with CD4 cell count greater than 250 cells/mm³ or in men with CD4 cell count greater than 400 cells/mm³.

Patients developing signs or symptoms of hepatitis, severe skin reaction or hypersensitivity reactions must discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately. Nevirapine must not be restarted following severe hepatic, skin or hypersensitivity reactions (see section 4.3). In some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuation of treatment.

The dosage must be strictly adhered to, especially in the 14-day lead-in period (see section 4.2).

Cutaneous reactions

Patients should be closely monitored for cutaneous reactions during the first 18 weeks of treatment. Any patient who has severe rash or a rash accompanied by constitutional symptoms such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, muscle or joint aches, or general malaise should discontinue nevirapine and immediately seek medical evaluation. In these patients nevirapine must not be restarted.

If patients present with a suspected nevirapine-associated rash, liver function tests should be performed. Patients with moderate to severe elevations (AST or ALT > 5 times ULN) should permanently discontinue nevirapine.

If a hypersensitivity reaction occurs, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction, nevirapine must be permanently stopped and not be re-introduced (see section 4.3).

The risk of developing serious cutaneous reactions is increased by failure to follow the initial dosing of 200 mg once daily during the lead-in period or by delaying medical consultation after initial cutaneous symptoms. Exceeding the recommended dose of nevirapine might increase the frequency and seriousness of skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Women may be at higher risk of developing rash, whether receiving nevirapine or non-nevirapine containing therapy.

Patients should be instructed that a major toxicity of nevirapine is rash. They should be advised to seek medical evaluation **without delay** if any rash occurs. The majority of rashes associated with nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Patients should be instructed that the dose should not be increased if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves. The 200-mg once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days when an alternative treatment should be instituted.



Hepatic reactions

Healthcare providers and patients should look out for hepatic reactions. They should be vigilant for prodromal signs and features of hepatitis, such as anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness. Patients should be instructed to seek medical attention promptly if these occur.

If AST or ALT increase to > 5 times ULN during treatment, nevirapine should be immediately stopped. If AST and ALT return to baseline values and if the patient had no clinical signs or symptoms of hepatitis, rash, constitutional symptoms or other findings suggestive of organ dysfunction, nevirapine may be reintroduced, on a case-by-case basis, at the starting dose of 200 mg once daily for 14 days followed by 200 mg twice daily. In these cases, more frequent liver monitoring is required. If liver function abnormalities recur, nevirapine should be permanently discontinued.

In case of clinical hepatitis, characterised by anorexia, nausea, vomiting, icterus AND laboratory findings (such as moderate or severe liver function test abnormalities (excluding gamma-glutamine transferase, GGT), nevirapine must be permanently stopped. Nevirapine must not be re-administered to patients who have required permanent discontinuation for clinical hepatitis due to nevirapine.

Nevirapine must not be administered to patients with pre-treatment AST or ALT > 5 times ULN until baseline AST and ALT are stabilised < 5 times ULN (see section 4.3).

Liver function should be monitored if the patient has signs or symptoms of liver toxicity (e.g. anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness) or hypersensitivity.

If the patient has moderate hepatic impairment, or has hepatitis B or hepatitis C infection, or if AST or ALT > 2.5 times ULN before or during treatment, then liver function should be monitored more frequently during regular clinic visits.

Asymptomatic elevation of liver enzymes occurs frequently but is not necessarily a contraindication to use of nevirapine. Asymptomatic elevation of gamma-glutamyl transferase (GGT) is not a contraindication to nevirapine therapy.

Women have a three-fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events and patients with higher CD4 counts at initiation of nevirapine therapy are at higher risk of hepatic events with nevirapine.

Contraception

Hormonal methods of birth control other than with depot medroxyprogesterone acetate should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine 200 mg tablets, since nevirapine might lower the plasma concentrations of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g. condoms) is recommended.

Lipid disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual



factors such as older age, and with drug-related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Patients should be advised to seek medical advice in case of joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions occur in the first few weeks or months of initiation of combined antiretroviral therapy. Relevant examples are cytomegalovirus (CMV) retinitis, mycobacterial infections, and pneumocystis pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Lactose: Nevirapine 200 mg tablets contain 928 mg of lactose per maximum recommended daily dose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance e.g. galactosaemia, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nevirapine is an inducer of CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction occurring within 2-4 weeks of initiating multiple-dose therapy.

Compounds using this metabolic pathway may have decreased plasma concentrations when co-administered with nevirapine. Careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450-metabolised medicinal products is recommended when taken in combination with nevirapine.

The absorption of nevirapine is not affected by food, antacids or medicinal products which are formulated with an alkaline buffering agent.

The interaction data are presented as geometric mean value with 90% confidence interval (90% CI) whenever these data were available. ND = Not Determined, ↑ = Increased, ↓ = Decreased, ↔ = No effect

Drugs by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co-administration of Nevirapine tablets
Antimicrobials		
<i>Antiretrovirals</i>		
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>		
Abacavir	No interaction	Abacavir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments
Didanosine	No interaction	Didanosine and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments
Lamivudine	No interaction	Lamivudine and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments

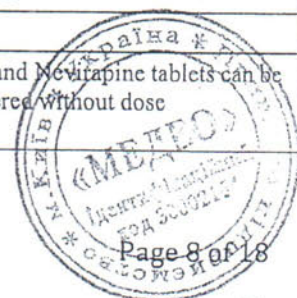


[Handwritten signature]

50 mg twice daily		adjustments.
Stavudine: 30/40 mg twice daily	No significant interaction	Stavudine and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Tenofovir 300 mg once daily	No interaction	Tenofovir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Zidovudine 100–200 mg three times daily	No significant interaction	Zidovudine and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg once daily		Co-administration of efavirenz and Nevirapine tablets is not recommended because of additive toxicity and no benefit in efficacy over either NNRTI alone.
<i>Protease inhibitors</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily 400/100 mg once daily	<u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0.58 (0.48–0.71) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0.28 (0.20–0.40) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↓ 0.72 (0.60–0.86) <u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65–1.02) Atazanavir/ <u>ritonavir</u> C _{min} ↓ 0.41 (0.27–0.60) Atazanavir/ <u>ritonavir</u> C _{max} ↔ 1.02 (0.85–1.24) (compared to 300/100 mg without nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17–1.34) Nevirapine C _{min} ↑ 1.32 (1.22–1.43) Nevirapine C _{max} ↑ 1.17 (1.09–1.25)	Co-administration of atazanavir/ritonavir and Nevirapine tablets is not recommended.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg twice daily	No significant interaction	Darunavir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Indinavir		Co-administration of indinavir and Nevirapine tablets is not recommended. Concomitant treatment with ritonavir boosted indinavir is recommended only if therapeutic drug monitoring is available
Fosamprenavir 1.4 g	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55–	Co-administration of fosamprenavir and

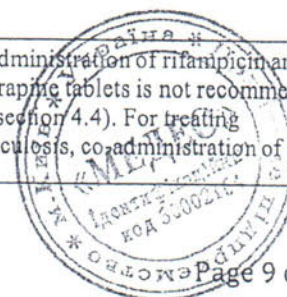
Page 7 of 18

twice daily	0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49–0.85) Amprenavir C_{max} ↓ 0.75 (0.63–0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19–1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21–1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14–1.37)	Nevirapine tablets is not recommended if fosamprenavir is not co-administered with ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77–1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69–0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85–1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10–1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03–1.24)	Fosamprenavir/ritonavir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg twice daily	Adults: Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53–0.98) Lopinavir C_{min} ↓ 0.54 (0.28–0.74) Lopinavir C_{max} ↓ 0.81 (0.62–0.95)	An increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg (4 capsules) or 500/125 mg (5 tablets with 100/25 mg each) twice daily with food is recommended in combination with Nevirapine tablets. Dose adjustment of Nevirapine tablets is not required when co-administered with lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral solution) 300/75 mg/m ² twice daily	<u>Children:</u> <u>Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56–1.09)</u> <u>Lopinavir C_{min} ↓ 0.45 (0.25–0.82)</u> <u>Lopinavir C_{max} ↓ 0.86 (0.64–1.16)</u>	For children, increase of the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m ² twice daily with food should be considered when used in combination with Nevirapine tablets, particularly for patients in whom reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.
Nelfinavir 750 mg three times daily		Nevirapine could reduce nelfinavir concentration; co-administration should be avoided unless antiviral effect can be monitored closely
Ritonavir 600 mg twice daily	No interaction	Ritonavir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Saquinavir/ritonavir	The limited data available with saquinavir soft gel capsule boosted with ritonavir do not suggest any clinically relevant interaction between saquinavir boosted with ritonavir and nevirapine	Saquinavir/ritonavir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily	Limited data from HIV-infected patients have shown a clinically non-significant 20% decrease of tipranavir C_{min} .	Both tipranavir and nevirapine are hepatotoxic and co-administration is not recommended.
<i>Entry inhibitors</i>		
Enfuvirtide	Due to the metabolic pathway no clinically significant pharmacokinetic interactions are expected between enfuvirtide and	Enfuvirtide and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.



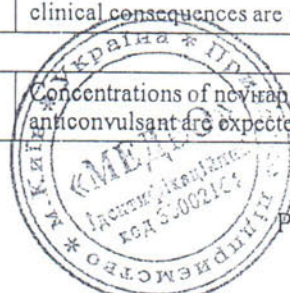
Page 8 of 18
Handwritten signature

	nevirapine.	
Maraviroc 300 mg once daily	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6–1.55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94–2.52) compared to historical controls Nevirapine concentrations not measured, no effect is expected.	Maraviroc and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
<i>Integrase inhibitors</i>		
Raltegravir 400 mg twice daily	No clinical data available. Due to the metabolic pathway of raltegravir no interaction is expected.	Raltegravir and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
<i>Antibiotics</i>		
Clarithromycin 500 mg twice daily	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62–0.76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0.44 (0.30–0.64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0.77 (0.69–0.86) Metabolite 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16–1.73) Metabolite 14-OH clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0.68–1.49) Metabolite 14-OH clarithromycin C _{max} ↑ 1.47 (1.21–1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C _{min} ↑ 1.28 Nevirapine C _{max} ↑ 1.24 compared to historical controls.	Clarithromycin exposure was significantly decreased, 14-OH metabolite exposure increased. Because the clarithromycin active metabolite has reduced activity against <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> overall activity against the pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin should be considered. Close monitoring for hepatic abnormalities is recommended
Rifabutin 150 or 300 mg once daily	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98–1.40) Rifabutin C _{min} ↔ 1.07 (0.84–1.37) Rifabutin C _{max} ↑ 1.28 (1.09–1.51) Metabolite 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1.24 (0.84–1.84) Metabolite 25-O-desacetylriofabutin C _{min} ↑ 1.22 (0.86–1.74) Metabolite 25-O-desacetylriofabutin C _{max} ↑ 1.29 (0.98–1.68) A clinically not relevant increase in the apparent clearance of nevirapine (by 9%) compared to historical data was reported.	No significant effect on rifabutin and Nevirapine tablets mean pharmacokinetic parameters is seen. Rifabutin and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments. However, due to high intersubject variability some patients may experience large increases in rifabutin exposure and may be at higher risk for rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.
Rifampicin 600 mg once daily	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96–1.28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1.06 (0.91–1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42	Co-administration of rifampicin and Nevirapine tablets is not recommended (see section 4.4). For treating tuberculosis, co-administration of



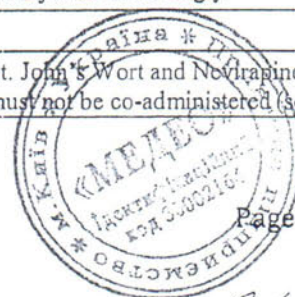
[Handwritten signature]

	Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 compared to historical controls.	rifabutin can be considered instead.
<i>Antifungals</i>		
Fluconazole 200 mg once daily	Fluconazole 200 mg once daily Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88–1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86–1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85–0.99) Nevirapine: exposure: ↑ 100% compared with historical data where nevirapine was administered alone.	Because of the risk of increased exposure to Nevirapine tablets, patients should be monitored closely for nevirapine toxicity.
Itraconazole 200 mg once daily	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C_{min} ↓ 0.13 Itraconazole C_{max} ↓ 0.62 Nevirapine: there was no significant difference in nevirapine pharmacokinetic parameters.	A dose increase for itraconazole should be considered when these two agents are administered concomitantly.
Ketoconazole 400 mg once daily	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20–0.40) Ketoconazole C_{min} ND Ketoconazole C_{max} ↓ 0.56 (0.42–0.73) Nevirapine: plasma levels: ↑ 1.15–1.28 compared to historical controls.	Co-administration of ketoconazole and Nevirapine tablets is not recommended.
<i>Antimalarials</i>		
Quinine	Quinine AUC ↓ 0.67 Quinine C_{max} ↓ 0.64	Nevirapine significantly lowers the concentration of quinine and can reduce its antimalarial effect
Atovaquone, chloroquine, mefloquine, proguanil, sulfadoxine, pyrimethamine	No formal interaction study available	On theoretical basis, clinically significant interactions with nevirapine are unlikely
Lumefantrine	Lumefantrine AUC ↑ 1.56 Lumefantrine C_{max} ↑ 1.24	Preliminary studies suggest no increase in adverse effects of lumefantrine. Nevirapine and artemether + lumefantrine can be co-administered without dose adjustment (see also under Artemisinin and its derivatives)
Artemisinin and its derivatives	No formal interaction study available	Nevirapine may reduce the concentration of artemisinin and its derivatives, but clinical consequences are unknown
<i>Anticonvulsants</i>		
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	No formal interaction study available	Concentrations of nevirapine and of the anticonvulsant are expected to be



[Handwritten signature]

		reduced, leading to treatment failure; co-administration should be avoided unless antiretroviral (and antiepileptic) effect can be monitored closely
Antacids		
Cimetidine	Cimetidine: no significant effect on cimetidine pharmacokinetic parameters is seen. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Cimetidine and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Antithrombotics		
Warfarin	The interaction between nevirapine and the antithrombotic agent warfarin is complex, with the potential for both increases and decreases in coagulation time when used concomitantly.	Close monitoring of anticoagulation levels is warranted.
Contraceptives		
Depot medroxyprogesterone acetate 150 mg every 3 months	Depot medroxyprogesterone acetate AUC ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C_{min} ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C_{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C_{max} ↑ 1.20	Nevirapine tablets did not alter the ovulation suppression effects of depot medroxyprogesterone acetate. Depot medroxyprogesterone acetate and Nevirapine tablets can be co-administered without dose adjustments.
Ethinylestradiol 35 micrograms	Ethinylestradiol AUC ↓ 0.80 (0.67–0.97) Ethinylestradiol C_{min} ND Ethinylestradiol C_{max} ↔ 0.94 (0.79–1.12)	Oral hormonal contraceptives should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine tablets (see section 4.4). Appropriate doses for hormonal contraceptives (oral or other forms of application) other than depot medroxyprogesterone acetate in combination with Nevirapine tablets have not been established with respect to safety and efficacy.
Norethisterone 1 mg once daily	Norethisterone AUC ↓ 0.81 (0.70–0.93) Norethisterone C_{min} ND Norethisterone C_{max} ↓ 0.84 (0.73–0.97)	
Drug abuse		
Methadone Individual Patient Dosing	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31–0.51) Methadone C_{min} ND Methadone C_{max} ↓ 0.58 (0.50–0.67)	Methadone-maintained patients beginning Nevirapine tablets therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.
Herbal products		
St. John's Wort	Serum levels of nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal	St. John's Wort and Nevirapine tablets must not be co-administered (see section



[Handwritten signature]

	preparation St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). This is due to induction of drug metabolism enzymes and/or transport proteins by St. John's Wort.	4.3). The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St. John's Wort.
--	--	---

4.6 Fertility pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should not rely on oral contraceptives as the sole method for birth control, since nevirapine might lower the plasma concentrations of oral hormonal contraceptives (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

Available data on pregnant women indicate no malformative, fetal or neonatal toxicity. No observable teratogenicity was detected in reproductive studies in rats and rabbits (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing nevirapine to pregnant women (see section 4.4). Hepatotoxicity is more frequent in women with CD4 cell counts above 250 cells/mm³, and should be taken in consideration when making therapeutic decision (see section 4.4).

Breastfeeding

Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

It is recommended that HIV-infected mothers do not breastfeed in order to avoid transmission of the virus. Only under specific circumstances may the benefits of breastfeeding be considered to outweigh the risks. The most recent official treatment guidelines (e.g. those issued by WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse reactions related to nevirapine in clinical trials were rash, allergic reactions, hepatitis, abnormal liver function tests, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, fatigue, fever, headache and myalgia.

Postmarketing experience has shown that the most serious adverse reactions are Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and serious hepatitis or hepatic failure and hypersensitivity reactions, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia, rhabdomyolysis and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction. The first 18 weeks of treatment is a critical period during which close monitoring is required (see section 4.4).

The following adverse reactions which may be caused by nevirapine have been reported. The estimated frequencies are based on pooled clinical trial data for events considered related to nevirapine treatment.

Frequency is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Investigations

Common: liver function tests abnormal



The most frequent laboratory test abnormality is elevation of liver enzymes, including ALT, AST, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. See also section 4.4

Blood and lymphatic system disorders

Common: granulocytopenia (reported more frequently in children)

Uncommon: anaemia

Nervous system disorders

Common: headache

Gastrointestinal disorders

Common: vomiting, diarrhoea, abdominal pain, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: rash (13.6%)

Uncommon: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (0.1%), angioneurotic oedema, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: myalgia

Uncommon: arthralgia

General disorders and administration site conditions

Common: fever, fatigue

Immune system disorders

Common: hypersensitivity

Not known: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, anaphylaxis

Hepatobiliary disorders

Common: hepatitis (1.4%)

Uncommon: jaundice

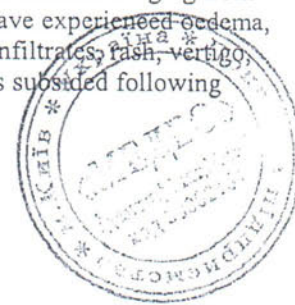
Rare: fulminant hepatitis

Metabolic and nutritional disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat and metabolic abnormalities—see section 4.4).

4.9 Overdose

There is no antidote for nevirapine overdose. Cases of nevirapine overdose at doses ranging from 800 mg to 6000 mg per day for up to 15 days have been reported. Patients have experienced oedema, erythema nodosum, fatigue, fever, headache, insomnia, nausea, pulmonary infiltrates, rash, vertigo, vomiting, increase in transaminases and weight decrease. All of these effects subsided following discontinuation of nevirapine.



5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), ATC code J05AG01.

Mechanism of Action

Nevirapine is a non-competitive inhibitor of the HIV-1 reverse transcriptase, but it does not have a biologically significant inhibitory effect on the HIV-2 reverse transcriptase or on eukaryotic DNA polymerases α , β , γ , or δ .

Clinical efficacy

Clinical studies on nevirapine have demonstrated significant decrease in plasma HIV RNA and increases in CD4 cell count when used in combination with other nucleoside analogues, or a protease inhibitor, or both.

In a multicentre open-label randomised trial (2NN Study) in patients not previously treated with antiretrovirals, 220 patients were assigned to receive nevirapine 400 mg once daily, 387 to nevirapine 200 mg twice daily, 400 to efavirenz once daily and 209 to both efavirenz and nevirapine, all combined with lamivudine and stavudine, for 48 weeks. Treatment failure (the primary endpoint) was reached by 43.7% patients receiving nevirapine once daily, 43.7% receiving nevirapine twice daily, 37.8% receiving efavirenz and 53.1% receiving both drugs. Antiretroviral therapies with nevirapine or efavirenz were considered to have similar efficacy, but the adverse-effects of regimens containing the two were different.

A multicentre open-label randomised trial (by the NEFA Study Team) in patients who were taking two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and at least one protease inhibitor, and in whom viral suppression had been achieved, switched patients from the protease inhibitor to nevirapine (155 patients), efavirenz (156) or abacavir (149). The likelihood of reaching the endpoint (death, progression to AIDS, or an increase in viral RNA level above 200 copies/ml) at 12 months was 10% in the nevirapine group, 6% in the efavirenz group and 13% in the abacavir group. Fewer patients in the abacavir group (6%) than in the nevirapine group (17%) or the efavirenz group (17%) discontinued the study medication because of adverse events.

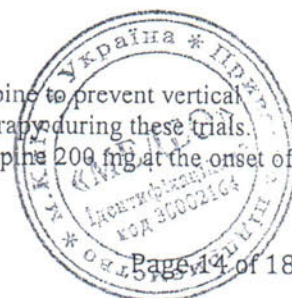
Drug resistance

The most common resistance mutations selected for by nevirapine are Y181C, K103N and G190A. All of these mutations cause high-level resistance to nevirapine. Patients failing nevirapine-containing antiretroviral therapy can also develop cross-resistance to efavirenz and delavirdine (<http://hivdb.stanford.edu>). Conversely, patients failing therapy which includes efavirenz or delavirdine will usually have a virus cross-resistant to nevirapine. If failing therapy is continued, further resistance mutations will accumulate.

High-level resistance to nevirapine is selected for by a single dose when used alone, as has been demonstrated by the high prevalence of resistance mutations following nevirapine use for prevention of mother-to-child transmission. Due to the long half-life of nevirapine, a period of functional monotherapy with nevirapine may follow upon discontinuation of effective nevirapine-containing antiretroviral therapy. This may cause significant nevirapine resistance, and compromise the efficacy of future NNRTI therapy (see section 4.4).

Perinatal Transmission

The HIVNET 012 study in Kampala (Uganda) evaluated the efficacy of nevirapine to prevent vertical transmission of HIV-1 infection. Mothers received only study antiretroviral therapy during these trials. Mother-infant pairs were randomised to receive oral nevirapine (mother: nevirapine 200 mg at the onset of



labour; infant: nevirapine 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: zidovudine 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant zidovudine 4 mg/kg twice daily for 7 days). The cumulative HIV-1 infant infection rate at 14–16 weeks was 13.1% (n = 310) in the nevirapine group, versus 25.1% (n = 308 in the ultra-short zidovudine group (p = 0.00063).

A study in 123 women who had received single-dose nevirapine for preventing mother-to-child transmission and who were then treated with nevirapine combined with other antiretroviral drugs indicated that single-dose nevirapine alone reduces the efficacy of subsequent use of nevirapine as part of combination antiretroviral therapy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Nevirapine is readily absorbed (> 90%) after oral administration.

Following single dose administration of Nevirapine tablet 1 tablet (200 mg nevirapine) in healthy adult volunteers, the mean (\pm SD) nevirapine C_{max} value was 2.9 μ g/ml (\pm 0.7 μ g/ml), and the corresponding value for the area under the concentration–time curve (AUC) was 107 μ g.h/ml (\pm 23 μ g.h/ml). The median (\pm SD) nevirapine t_{max} value was 3.75 (\pm 2.54) hours.

Data reported in the literature from 20 HIV-infected patients suggest mean steady state C_{max} of 5.74 μ g/ml and C_{min} of 3.73 μ g/ml with mean AUC of 109.0 μ g.h/ml in patients taking nevirapine 200 mg twice daily.

Long-term efficacy appears to be most likely in patients whose nevirapine trough concentration exceeds 3.5 μ g/ml.

Distribution: Nevirapine is lipophilic; the volume of distribution is 1.21 l/kg. Nevirapine is about 60% bound to plasma. Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

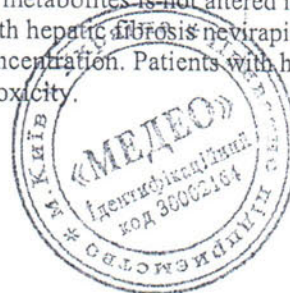
Biotransformation and elimination: Nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. Oxidative metabolism of nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 isozymes from the CYP3A family; other isozymes may have a secondary role. Urinary excretion is the principal route of elimination with more than 80% of the urinary elimination in the form of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Only a small fraction (< 5%) is excreted unchanged in urine (representing < 3% of the total dose.)

Nevirapine is an inducer of hepatic cytochrome P450 metabolic enzymes. After a single dose, the half-life of nevirapine is about 45 hours, which is reduced after multiple dosing for 2–4 weeks to about 25–30 hours because of autoinduction (nevirapine inducing its own metabolism).

Special populations:

Renal dysfunction: Renal impairment (mild, moderate and severe) does not significantly change the pharmacokinetics of nevirapine. Patients with creatinine clearance \geq 20 ml/minute do not require an adjustment in nevirapine dosing. However, in subjects with end-stage renal disease requiring dialysis, nevirapine AUC was reduced. There is also accumulation of nevirapine hydroxy-metabolites in plasma. An additional 200-mg dose of nevirapine following each dialysis treatment could help offset the effects of dialysis on nevirapine clearance.

Hepatic dysfunction: The disposition of nevirapine and the five oxidative metabolites is not altered in patients with mild to severe liver fibrosis. However, in a few patients with hepatic fibrosis nevirapine trough concentration may be 2-fold higher than the usual mean trough concentration. Patients with hepatic impairment should be monitored carefully for evidence of drug-induced toxicity.



Handwritten signature

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans other than those observed in clinical studies based on conventional studies of safety, pharmacology, repeated-dose toxicity, and genotoxicity. In reproductive toxicology studies, evidence of impaired fertility was seen in rats. In carcinogenicity studies, nevirapine induces hepatic tumours in rats and mice. These findings are most likely related to nevirapine being a strong inducer of liver enzymes, and not due to a genotoxic mode of action.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Colloidal anhydrous silica
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Povidone
Sodium starch glycolate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

60 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package

6.5 Nature and contents of container

Clear, transparent, polyvinyl chloride (PVC)/aluminium foil blister units. Each pack contains 6 × 10 tablets.

White, opaque HDPE bottles with child-resistant polypropylene screw cap closure. Bottle pack contains 60 tablets.

White, opaque HDPE bottles with child-resistant polypropylene screw cap closure. Bottle pack contains 56 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Mylan Laboratories Limited,
R&D Centre, Plot No. 34-A,
Anrich Industrial Estate, Bollaram,
Jinnaram Mandal,
Medak District 502325,
Telangana,
India



8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

HA396

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/RENEWAL OF PREQUALIFICATION

25 July 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

September 2010. Section 6 updated in September 2016.

Reference list:

General reference:

The major source for the information in this SmPC is the European SmPC for Viramune Tablets, available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf

For further information, the following sources have also been used.

4.2 Posology

World Health Organization. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access* 2010 revision. Geneva: WHO; 2010

WHO: Rapid advice—Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants 2009, available at: <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/advice/en/>

4.5 Drug interactions

Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SJ, et al. Effects of concurrent administration of nevirapine on the disposition of quinine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 439–43

Kredo T, Van der Walt JS, Mauff K, et al. Nevirapine increases lumefantrine exposure in HIV-infected subjects [abstract 603]. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010 Feb 16-18; San Francisco, California

L'homme RFA, Dijkema T, van der Ven AJAM, Burger DM. Enzyme inducers reduce elimination half-life after a single dose of nevirapine in healthy women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 193–6

5.1 clinical efficacy

French M, Amin J, Roth N et al. Randomized, open-Label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: The OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 177



Nevirapine 200 mg tablets
(Mylan Lab. Ltd), HA396

WHOPAR part 4

September 2010
Section 6 updated: September
2016

van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2 NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253–63

Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036–46



Handwritten signature