
Невірапін 200 мг, таблетки

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16541/01/01

Від 28.12.17

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу/, для виробничої
дільниці розташованої за адресою:**

***Плот № Н-12 та Н-13, МІДК, Валудж Індастріал Ареа,
Аурангабад- 431 136, Махараїштра, Індія***

засвідчені підписом уповноваженої особи, що виступає від
імені Заявника.

До реєстраційного посвідчення
№ _____

Від _____

НЕВІРАПІН Ф.США 200 мг

1 таблетка містить невірапіну Ф.США 200 мг

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К-30, натрію крохмальгліколят, кремнію колоїдного діоксид, магнію стеарат.

Терапевтичні показання.

Лікування ВІЛ-інфекції, спричиненої вірусом I типу, у складі комбінованої антиретровірусної терапії у дорослих та дітей.

Велика частина досвіду набута у результаті застосуванням невірапіну в поєднанні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). В даний час існує недостатньо даних про ефективність використання потрібної комбінації, включаючи інгібітори протеаз (ІП) після терапії невірапіном.

Спосіб застосування для дорослих і, якщо необхідно, для дітей.

Дорослі. 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 висипу), після чого приймають 1 таблетку 200 мг 2 рази на добу у поєднанні принаймні з двома додатковими протиретровірусними засобами. При супутній терапії слід дотримуватися рекомендованого виробником дозування ліків та здійснювати контроль під час їх застосування.

Діти. Пацієнтам з масою тіла >50 кг рекомендовано приймати препарат в дозуванні для дорослих і дітей старше 16 років.

Пацієнтам з масою тіла <50 кг рекомендовано приймати препарат у формі суспензії.

Загальні рекомендації. Аналізи, які включають тести на функціональні показники печінки, слід проводити перед початком терапії невірапіном та відповідними інтервалами під час

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

терапії.

При появі висипу протягом 14-денного періоду, не можна підвищувати дозу, допоки висип не пройде. Появу висипання слід ретельно контролювати.

Пацієнти, які перервали лікування препаратом більш ніж на 7 днів, повинні поновлювати терапію з 14-денного початкового періоду в рекомендовані дозі один раз на день

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.
- Пацієнтам що пройшли 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*).
- Наявні дані дозволяють припустити, що рифампіцин та невірапін не слід застосовувати разом.

Особливі застереження.

Невірапін слід використовувати щонайменше, з двома іншими антиретровірусними препаратами.

Лактоза: Таблетка невірапіну містить 464 мг моногідрату лактози. Пацієнтам зі спадково зумовленою аномалією обміну речовин – галактоземією, дефіцитом лактази (*The Lapp lactose deficiency*) або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції – препарат не призначають.

Шкірні реакції: У пацієнтів, які отримували препарат, спостерігалися тяжкі та загрозові для життя шкірні реакції, які можуть спричинити навіть летальний наслідок, переважно у перші 6 тижнів. До них відносяться синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

некроліз, реакції гіперчутливості що супроводжуються сильними висипаннями або висипаннями, які супроводжуються системними симптомами а також вісцеральними ураженнями. Впродовж перших 18 тижнів пацієнти повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря. Навіть у разі появи поодиноких висипань необхідно пильно спостерігати за станом пацієнтів.

Застосування Невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта з'явилися сильні висипання або висипання що 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 Застосування Невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта виявлений синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, або гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок або інші ознаки вісцеральних уражень.

Застосування невірапіну вище рекомендованої дози може збільшити частоту та серйозність реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Супутній прийом преднізону (40 мг / добу протягом перших 14 днів прийому невірапіну) не призводить до зменшення частоти появи висипань, пов'язаних з невірапіном, і може спричинити збільшення висипань.

Виявлені деякі фактори ризику розвитку серйозних шкірних реакцій, які включають: не додержання режими дозування 200 мг на добу під час початкового періоду, затримки між виникненням симптомів та отриманою медичною консультацією. Жінки мають більший ризик появи висипань, ніж чоловіки.

Потрібно звернути увагу пацієнта, що переважним проявом токсичності є висипання. Їм слід порадити негайно повідомити свого лікаря про висипання, щоб уникнути затримки між виникненням симптомів та медичною консультацією. Більшість випадків висипу, пов'язаного з Невірапіном, виникає протягом перших 6 тижнів терапії, тому слід забезпечити пильний нагляд за станом пацієнта щодо появи висипу протягом цього періоду. Пацієнтів слід поінформувати, що у разі появи висипу протягом початкового періоду доза підвищуватися не буде, доки висип не зникне.

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

11.12.2017

М.С. Кочубей
Кочубей М.С.

Будь-який пацієнт, у якого з'явився сильний висип або висип, що супроводжуються системними симптомами, такими як пропасниця, пухирі, ураження у роті, кон'юнктивіт, набряк обличчя, болі у суглобах або м'язах, зальне нездужання, повинен припинити прийом ліків та негайно звернутися за медичною допомогою. Таким пацієнтам застосування Невірапіну не слід поновлювати.

Пацієнтам з підозрою на пов'язану з застосуванням невірапіну появу висипу, слід проводити моніторинг функцій печінки. Пацієнти з помірним або важким підвищенням печінкових проб (АСТ або АЛТ > 5 ВВН) повинні припинити застосування Невірапіну.

У разі розвитку реакцій гіперчутливості, що характеризуються висипом із системними симптомами, такими як пропасниця, артралгія, міальгія і лімфаденопатія, плюс вісцеральні ураження, такі як гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок, застосування препарату слід повністю припинити і звернутися по медичну допомогу. Таким пацієнтам застосування препарату в подальшому не поновлювати.

Печінкові реакції. У пацієнтів, які отримували Невірапін, спостерігалася тяжка і загрозна для життя гепато токсичність, включаючи фатальний фульмінантний гепатит. Перші 18 тижнів лікування є критичним періодом, протягом якого необхідно здійснювати пильний контроль. Ризик розвитку печінкових реакцій є найбільшим протягом перших 6 тижнів терапії. Проте ризик залишається і після закінчення цього періоду, отже, протягом усього лікування слід продовжувати здійснювати контроль з частими інтервалами.

Підвищені рівні АСТ і АЛТ $> 2,5$ x 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 печінкових реакцій, часто з появою висипань, у 3 рази більший (5,8 % у порівнянні з 2,2 %), а пацієнти з підвищеним показником CD4 на початку прийому невірапін зазнають більшого ризику розвитку печінкових реакцій, пов'язаних з невірапіном. Згідно з ретроспективним оглядом, жінки з показником CD4 > 250 клітин/мм³ мають у 12 разів більший ризик печінкових побічних реакцій порівняно з жінками, у яких показник CD4

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

11.12.2017

Кочубей М.С.

<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).

Пацієнтів слід повідомити про те, що печінкові реакції є головними проявами токсичності препарату. Ризик розвитку печінкових реакцій є найбільшим протягом 18 тижнів. Пацієнтам із симптомами гепатиту слід припинити прийом препарату і негайно звернутися по медичну допомогу з обов'язковим проведенням лабораторного обстеження печінки.

Контроль стану печінки. Під час застосування невірапіну повідомлялося про відхилення в показниках функції печінки, у деяких випадках - у перші тижні терапії. Часто повідомлялось про безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки, що не є обов'язковим протипоказанням для застосування невірапіну. Безсимптомне підвищення рівня гамаглутамілтрансферази не є протипоказанням для продовження терапії.

Рекомендується проводити аналізи показників функції печінки з інтервалами – кожні два тижні впродовж перших двох місяців, на третій місяць, в подальшому регулярно, згідно з клінічними потребами пацієнта. Клінічний і лабораторний контроль має тривати протягом усього часу лікування невірапіном, у разі виявлення ознак розвитку гепатиту або реакцій гіперчутливості.

Якщо АСТ або АЛТ > 2,5 x ВМН до або під час лікування, аналіз функції печінки слід проводити частіше протягом регулярних клінічних візитів. Невірапін не слід призначати пацієнтам, у яких АСТ або АЛТ до початку лікування становив > 5x ВМН до стабілізації початкового рівня АСТ або АЛТ < 5x ВМН.

У разі виникнення клінічного гепатиту, який характеризується анорексією, нудотою, блюванням, жовтяницею, білірубінурія, ахолійний стілець, гепатомегалія або болі у печінці, пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря.

Якщо АСТ або АЛТ збільшується > 5x ВМН 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, висипу або загальних симптомів і якщо результати аналізів не свідчать про будь-які порушення функцій органів, можна поновити прийом невірапіну, ґрунтуючись на клінічних потребах або виходячи із досвіду застосуванням у кожному окремому випадку. Прийом препарату слід поновити з

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 _____ Кочубей М.Є.

посиленим 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.

Невірапін не слід повторно призначати пацієнтам, яким довелося припинити його прийом внаслідок розвиненого через невірапін клінічного гепатиту.

Захворювання печінки. Безпека і ефективність не була встановлена під час застосування Невірапіну таблеток у пацієнтів, які мали захворювання печінки. Невірапін таблетки протипоказані пацієнтам з важкими ураженнями печінки. Пацієнти хворі на хронічний гепатит В або С які застосовують комбіновану анатиретроввірусну терапію мають підвищений ризик розвитку серйозних та загрозливих життю побічних реакцій зі сторони печінки. У разі супутньої противірусної терапії для при захворюваннях гепатитом В або С, при застосуванні комбінованої атриретроввірусної терапії необхідно скористатись інформацією для пацієнта про кожний з лікарських засобів.

Пацієнти з захворюванням печінки, що включає активний хронічний гепатит, мають більший ризик розвитку побічних реакцій впродовж усього часу лікування атриретроввірусними лікарськими засобами і повинні спостерігатись згідно стандартної практики. Якщо є дані про погіршення стану печінки, таким пацієнтам необхідно призупинити або зовсім відмінити лікування.

Постконтактна профілактика. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які отримали багаторазові дози невірапіну для постконтактної профілактики (за межами затверджених показань), були зафіксовані випадки серйозної гепатотоксичності, включаючи печінкову недостатність, яка потребувала трансплантації. Використання невірапіну не було вивчалось в рамках конкретного дослідження стосовно пост контактної профілактики, особливо не відомий термін тривалості для такого лікування. Тому Невірапін не слід застосовувати у таких випадках.

Інші застереження. У пацієнтів, які отримують невірапін або будь-яку іншу протиретроввірусну терапію, можуть і далі розвиватися умовно-патогенні інфекції й інші ускладнення інфікування ВІЛ, у тому числі опортуністичні інфекції.

Терапія Невірапіном не зменшує ризику горизонтальної передачі ВІЛ-1 іншим особам.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Комплексна протиретровірусна терапія супроводжувалася перерозподілом жиру (ліподистрофією) у ВІЛ-пацієнтів. Довгострокові наслідки цих подій наразі невідомі. Знання про механізм є неповним. Було висунуто гіпотезу про зв'язок між вісцеральною ліпоматозою та ІІ, ліпоатрофією та НІОТ. Вищий ризик розвинення ліподистрофії пов'язаний з такими індивідуальними чинниками, як старший вік та фактори, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, такими як тривалість антиретровірусної терапії та пов'язані з цим порушення метаболізму. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Необхідно враховувати рівень ліпідів у сироватці крові та глюкози в крові. Ліпідні розлади необхідно лікувати у випадках клінічної доцільності.

Невірапін може вступати у взаємодії із іншими лікарськими засобами, тому при його застосуванні лікар повинен оцінити ризик виникнення таких взаємодій.

Пероральні контрацептиви не повинні використовуватися як єдиний метод – контрацепції, оскільки невірапіє може знизити їх концентрацію у плазмі крові. При необхідності контрацепції рекомендується перехід на інші, наприклад, бар'єрні методи (наприклад – презервативи), а при застосуванні пероральних контрацептивів за іншими показаннями слід постійно контролювати їх терапевтичну ефективність.

Фармакокінетичні результати свідчать про необхідність обережності при застосуванні невірапіну пацієнтам з помірною печінковою дисфункцією та не слід застосовувати невірапін пацієнтам з важкою дисфункцією печінки. В цілому, результати показують, що пацієнти з легкою та середньою дисфункцією печінки, визначені як Child-Pugh ≤ 7 , не потребують корекції при дозуванні невірапіну.

У пацієнтів із нирковою недостатністю, які проходять діаліз, додаткова доза 200 мг невірапіну після кожного сеансу діалізу може компенсувати послаблення впливу діалізу на кліренс препарату. В іншому разі пацієнти із кліренсом креатиніну ≥ 20 мл/хв не мають потреби в коригуванні дози невірапіну. *Синдром імунного відновлення:* у ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом 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,

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____ *М.С.*
11.12.2017 Кочубей М.С.

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.

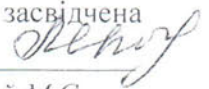
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Застосування препарату в комбінації з аналогами нуклеозидів (зидовудин, диданозин, залцитабін) не потребує змін у режимі дозування. Коли дані щодо застосування невірапіну разом із зидовудином були об'єднані, враховуючи результати двох досліджень (n = 33), у яких пацієнти-інфіковані ВІЛ-1 отримували невірапін 400 мг/добу як окремо, так і в комбінації з 200-300 мг/день диданозину або 0,375 до 0,75 мг/день зальцитабіну, на фоні лікування невірапіном він викликав незначне зниження 13% (AUC) і незначне збільшення C_{max} на 5,8% зидовудину. У підгрупі пацієнтів (n = 6), які застосовували невірапін 400 мг/доба та діданозин на фоні лікування зидовудином, невірапін викликав значне зниження AUC на 32% та незначне зниження в C_{max} на 27% зидовудину. Дані цих досліджень свідчать, що зидовудин не впливає на фармакокінетику невірапіну. У одному дослідженні зафіксовано, що невірапін не впливає на фармакокінетичні показники диданозину (n = 18) або зальцитабіну (n = 6).

Згідно з результатами 36-денного дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (n = 25), що приймали невірапін та нелфінавір (750 мг/ тричі на день), ставудин (30-40 мг/доба) не виявили статистично значимих змін в AUC або C_{max} ставудину. Крім того, дослідження за участю 90 пацієнтів, які приймали ламівудин з невірапіном або плацебо, не було зафіксовано змін у кліренсі та об'ємі розподілу ламівудину, що свідчить про відсутність впливу невірапіну на кліренс ламівудину.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ).

Результати клінічного дослідження (n = 14) показали, що при одночасному застосуванні ефавірензу фармакокінетичні параметри невірапіну залишались не зміненими. Тоді як, фармакокінетичні показники ефавірензу значно знизились, AUC до 22% і C_{min} до 36%. Можливо при прийомі ефавірензу разом із невірапіном необхідно підвищити дозу ефавірензу до 800 мг/день.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 Кочубей М.Є.

ІІ: невірапін - легкий до помірний індуктор печінкового ферменту СУР3А; отже, можливо, що спільне введення з ІІ (які також метаболізуються ізоферментом СУР3А) може призвести до зміни концентрацій обох лікарських засобів в плазмі крові.

Результати клінічного випробування (n = 31) за участю пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які приймали невірапін та саквінавір (тверді желатинові капсули, 600 мг/двічі на день) продемонстрували, що їх одночасне застосування призводить до зниження АUC на 24% (p = 0,041) саквінавіру та відсутність суттєвих змін рівня невірапіну у плазмі крові. Зниження рівнів саквінавіру внаслідок цієї взаємодії може вплинути на ефективність від застосування саквінавіру.

Ще одне дослідження (n = 20) в якому оцінювали вплив невірапіну при одночасному застосуванні саквінавіру (м'які желатинові капсули) один раз на добу разом із ритонавіром у дозі 100 мг. Всі пацієнти одночасно отримували невірапін. Дослідження показало, що комбінація саквінавіру (м'які желатинові капсули) та 100 мг ритонавіру не мала істотного впливу на фармакокінетичні параметри невірапіну. Ефект впливу невірапіну на фармакокінетику саквінавіру (м'які желатинові капсули), разом із 100 мг ритонавіру був незначущим.

Результатами клінічного випробування (n = 25) з пацієнтами з ВІЛ-інфекцією, які застосовували невірапін та індинавіром (800 мг/кожні 4 години), показали, що їх одночасне застосування призводить до зниження середнього значення в 28% (p < 0,01) АUC індинавіру та відсутність суттєвих змін у рівні невірапіну у плазмі крові. Не можливо зробити остаточні висновки щодо потенційного впливу одночасного застосування невірапіну та індинавіру. При застосуванні індинавіру з невірапіном 200 мг/доба слід розглядати можливість збільшення дози індинавіру до 1000 мг/кожні 8 год однак, зараз немає даних, щоб встановити, що таке застосування буде відрізнятися від стандартного застосування індинавіру (800 мг/кожні 4 години).

Результати клінічного випробування (n = 25) з ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які приймали невірапі та ритонавір (600 мг/двічі на день) показали, що їх застосування у комбінації не призводить до суттєвих змін у плазмі крові обох препаратів.

Результати 36-денного дослідження у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (n = 25), які приймали невірапін та нелфінавір (750 мг/доба) та ставудин (30-40 мг/двічі на добу), не виявили статистично

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

11.12.2017

Кочубей М.С.

значимих змін в фармакокінетичних параметрах нелфінавіру після додавання невірапіну (AUC + 4%, C_{max} + 14% і C_{min} - 2%). Рівні невірапіну виявилися незмінними.

При одночасному застосуванні невірапіну з будь-яким із цих ІП не було повідомлень про небезпеку від такого застосування.

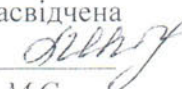
Згідно з повідомленнями, у ВІЛ-інфікованих дорослих невірапін, який приймали ув комбінації з лопінавіром / ритонавіром 400/100 мг (3 капсули) двічі на день, призводило до зниження AUC лопінавіру на 27. Незважаючи на те, що клінічна значимість цього зниження не була встановлена, рекомендується збільшення дози лопінавіру / ритонавіру до 533/133 мг (4 капсули) двічі на день разом з їжею в комбінації з невірапіном.

Результати фармакокінетичного дослідження у дітей подібні такі у дорослих. При одночасному застосуванні невірапіну AUC лопінавіру знизилась на 22% (співвідношення AUC – 0,78; 0,56-1,09) та C_{min} на 55% (співвідношення C_{min} – 0,45; 0,25-0,82). Для дітей збільшення дози лопінавіру / ритонавіру до 300/75 мг/м² слід розглядати при застосуванні препарату у комбінації з невірапіном, особливо для тих у кого є підозра зниження сприйняття лопінавіру/ритонавіру.

Кетоконазол: в одному дослідженні при застосуванні невірапіну у дозі 200 мг/двічі на добу разом із кетоконазолом 400 мг/день призвело до значного зменшення (63% медіана зниження AUC кетоконазолу та 40% медіана зниження C_{max} кетоконазолу). У цьому ж дослідженні застосування кетоконазолу призвело до 15-28% збільшення рівня невірапіну в плазмі крові. Кетоконазол і невірапін не слід призначати одночасно. Вплив невірапіну на ітраконазол не відомий.

Флуконазол: одночасне застосування флуконазолу та невірапіну призвело до приблизно 100% збільшення експозиції невірапіну у порівнянні з попередніми даними, коли невірапін приймали окремо. Через ризик підвищення експозиції до Невірапіну слід бути обережним при супутньому прийомі лікарських засобів не випадок прояву токсичності. Не було клінічно значущого впливу невірапіну на флуконазол.

Контрацептиви для перорального застосування: оскільки пероральні контрацептиви не повинні використовуватися як єдиний метод контрацепції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, у пацієнтів, яким призначають лікування невірапіном, рекомендуються інші засоби

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 *Кочубей М.Є.*

контрацепції (такі як бар'єрні методи). Крім того, була виявлена фармакокінетична взаємодія невірапіну, у дозі 200 мг/двічі на добу на пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол (ЕЕ) 0,035 мг та норетіндрону (NET) 1,0 мг. У порівнянні з концентрацією в плазмі, яка спостерігалася до прийому невірапіну, після 28 днів застосування невірапіну медіана AUC для ЕЕ була значно нижча, на 29%. Значне зниження ЕЕ означало що змінився час і період напіввиведення ЕЕ. Значне зниження (18%) було зафіксоване і для медіани AUC для NET, без змін середнього періоду часу або напіввиведення. Такий вплив вказує на те, що доза орального контрацептиву повинна бути скорегована, щоб забезпечити адекватне лікування інших показань, ніж контрацепція (наприклад, ендометріоз), якщо лікарський застосовується разом із невірапіном.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються СYP3A: невірапін є індуктором СYP3A та потенційно СYP2B6, причому максимальна індукція виникає протягом 2-4 тижнів після початку терапії. Грунтуючись на відомостях стосовно метаболічних процесів метадону, невірапін може знизити концентрацію метадону в плазмі шляхом збільшення індукції в печинці. Синдром відміни було зафіксовано у пацієнтів, які отримували одночасно невірапін та метадон. Підтримуючу терапію метадоном, на початку лікування невірапіном, слід контролювати стосовно ефекту відміни, а доза метадону повинна бути відповідно скорегована.

Інгібітори ізоферменту СYP: в результаті дослідження взаємодії невірапіну та кларитроміцину (n = 18) було зафіксоване суттєве зниження AUC кларитроміцину (30%) та C_{max} (- 21%), і значне збільшення AUC (58%) та C_{max} (62%) активного метаболіту 14-ОН кларитроміцину. Було значне збільшення C_{min} (28%) невірапіну та незначне збільшення AUC (26%) та C_{max} (24%) невірапіну. Ці результати дозволяють припустити, що при застосуванні двох лікарських засобів одночасно, не потрібна корекція дози для кларитроміцину та невірапіну. Тим не менш, рекомендується проводити моніторинг відхилень печінкових проб та ефективності проти *Mycobacterium avium* - внутрішньоклітинного комплексу (MAC). Моніторинг концентрації невірапіну в плазмі у пацієнтів, які довгий час приймали невірапін, продемонстрував, що концентрація невірапіну в сироватці крові була підвищена у пацієнтів, які одночасно отримували циметидин (+ 7%, n = 13).

Індуктори СYP: відкрите дослідження (n = 14) для визначення впливу невірапіну на

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.


фармакокінетику рифампіцину не продемонструвало суттєвих змін C_{max} та AUC римапцину. На відміну від цього, рифампіцин давав значне зниження AUC (- 58%), C_{max} (- 50%) та C_{min} (- 68%) невірапіну у порівнянні з історичними даними.

Наявні фармакокінетичні дані дозволяють припустити, що одночасне застосування рифампіцину та невірапіну не рекомендується. Тому ці лікарські засоби не повинні застосовуватись одночасно. Якщо необхідно лікування туберкульозу при прийомі невірапіну, рекомендовано застосовувати рифабутин. Рифабутин і невірапін можуть застосовуватись одночасно без коригування дози (див. нижче). Крім того, лікар може розглянути можливість переходу на потрібну комбінацію НІЗП протягом періоду лікування туберкульозу.

У фармакокінетичному дослідженні супутнє застосування невірапіну з рифабутином призвело до незначного 12% (середнього) збільшення AUC, незначного 3% зниження C_{minss} і значного збільшення C_{maxss} на 20% невірапіну. Незначні зміни у фармакокінетиці були виявлені для 25-О-десацетил-рифабутину (активний метаболіт рифабутину) AUC, C_{minss} або C_{maxss} . Повідомлялось про статистично достовірне збільшення очевидного кліренсу невірапіну (9%) у порівнянні з історичними фармакокінетичними даними. Це дослідження показує, що немає клінічно важливої взаємодії між невірапіном і рифабутином. Тому ці два препарати можуть застосовуватись одночасно, без коригування дози, за умови, що проводиться ретельного моніторингу побічних реакцій.

Варфарин: Взаємодія між невірапіном та антитромботичним препаратом варфарином є складною, з потенціалом як до подовження, так і до зменшення часу коагуляції при супутньому прийомі. Сумарний ефект взаємодії може змінюватись протягом перших тижнів супутнього прийому або після припинення прийому невірапіну, тому необхідно ретельно контролювати рівні антикоагуляції.

Рослинні препарати (звіробій): рослинні препарати, що містять звіробій, не призначають одночасно з невірапіном. Якщо пацієнт вже приймає препарати, що містять звіробій, то слід перевірити рівні невірапіну та вірусне навантаження і припинити прийом звіробою. Рівень невірапіну можуть збільшитись після припинення прийому звіробою. Також може виникнути потреба у коригуванні дози невірапіну. Ефект може тривати ще щонайменше 2 тижні після припинення лікування звіробоєм.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 Кочубей М.С.

Інша інформація: утворення невірапінгідроксильних метаболітів не порушується через присутність дапсону, рифабутину, рифампіну і триметоприму/сульфаметоксазолу. Кетоконазол та еритроміцин достовірно пригнічують утворення невірапінгідроксильних метаболітів.

Вагітність та лактація

Вагітність: під час репродуктивних досліджень, проведених у вагітних щурів та кроликів, не було виявлено тератогенного ефекту. Не існує адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. Тому невірапін слід застосовувати під час вагітності, лише в тому випадку коли очікувана користь виправдовує можливий ризик для дитини, і слід дотримуватися обережності при призначенні невірапіну вагітним.

Лактація: Результати фармакокінетичного дослідження в якому приймали участь 10 вагітних ВІЛ-1-інфікованих жінок, які приймали одну дозу 100 мг або 200 мг невірапіну в середньому через 5,8 години, продемонстрували, що невірапін легко проходить крізь плаценту і попадає в грудне модоко

ВІЛ-інфікованим матерям у будь-якому випадку не рекомендовано годувати немовлят груддю, щоб уникнути вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Окремі дослідження щодо здатності керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилися.

Побічні реакції.

Крім висипу та порушень функції печінки, найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними з терапією невірапіном, були нудота, втома, пропасниця, головний біль, блювання, діарея, біль у шлунку та міалгія.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз; тяжка форма гепатиту; серйозна дисфункція печінки; синдром гіперчутливості, що супроводжувався висипом з підвищенням температури тіла, артралгією,

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

міалгією, збільшенням лімфатичних вузлів; вісцеральні ураження, такі як гепатит; еозинофілія, 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: дуже поширені (>1/10), поширені (>1/100, <1/10), непоширені (>1/1000, <1/100), рідко поширені (>1/10000, <1/1000), дуже рідко поширені (<1/10000), невідомі (які неможливо передбачити, виходячи із наявних даних).

Кров та лімфатична система

Непоширені: гранулоцитопенія, анемія.

Імунна система

Поширені: алергічні реакції.

Непоширені: гіперчутливість, анафілактичні реакції.

Нервова система

Поширені: головний біль.

Травний тракт

Поширені: нудота.

Не поширені: блювання, біль у животі.

Непоширені: діарея.

Гепатобіліарна система

Поширені: гепатит (1,2 %), зміна печінкових проб, жовтяниця .

Непоширені: печінкова недостатність/ гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже поширені: висип (9%).

Поширені: синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка.

Непоширені: токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк.

Опорно-руховий апарат

Поширені: міалгія.

Непоширені: артралгія.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Загальні розлади


Поширені: втомлюваність, гарячка.

Комбіноване антиретровірусне лікування у ВІЛ пацієнтів викликає перерозподіл жирів у тілі (ліподистрофію) а також гіпергліцерідемію, гіперхолестеролемію, гіперглікацемію та гіперлактацемію.

Також були повідомлення, при застосуванні невірапіну у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, про: панкреатит, периферичну нейропатію та тромбоцитопенію. Зв'язок з лікуванням невірапіном не підтверджений. Повідомлення про розлади у гепатобіліарній системі та нирок були дуже рідкими.

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів.

Шкіра і підшкірні тканини. Найтипovішим клінічним проявом токсичності Невірапіну є висип. У клінічних дослідженнях у 9% пацієнтів з'являвся висип при застосуванні схем лікування, які не містили невірапін. У клінічних дослідженнях, при застосуванні невірапіну у 24% пацієнтів з'являвся висип, у порівнянні з 15% пацієнтів у контрольній групі. Тяжкі шкірні реакції, виникають з частотою приблизно у 1,7% при застосуванні невірапіну, та у 0,2% пацієнтів з контрольної групи. Висипання зазвичай незначні або помірні, у вигляді плямисто-папульозних еритематозних елементів, зі свербезом або без нього, на тулубі, обличчі й кінцівках. Повідомлялося про алергічні реакції (включаючи анафілаксію, ангіо невротичний набряк і кропив'янку). Висипання бувають або самостійними, або як складова синдрому гіперчутливості, що характеризується висипом, загальними симптомами, такими як пропасниця, артралгія, міальгія і лімфаденопатія, так і вісцеральними ушкодженнями, такими як гепатит, еозинофілія, гранулоцит опенія і ниркова дисфункція. Повідомлялося про летальні наслідки синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та синдрому гіперчутливості. Переважна більшість випадків висипу будь-якої тяжкості трапляється протягом перших 6 тижнів терапії. Деякі випадки потребували госпіталізації, один пацієнт потребував хірургічного втручання.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Гепатобіліарні явища. Найчастіше в лабораторних аналізах спостерігаються такі відхилення від норми: підвищення рівня лабораторних показників функції печінки, включаючи АЛТ, АСТ, гамаглутамілтрансферазу, 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 фатальний фульмінантний гепатит. Ризик розвитку гепатиту серед пацієнтів (1121 пацієнт), які приймали невірапін протягом року, був у два рази вищим 1,2% порівняно з плацебо 0,6%, відповідно. Перші 18 тижнів є критичним періодом, який потребує пильного нагляду.

Діти. Побічні дії, пов'язані з невірапіном, які найчастіше спостерігаються у дітей, подібні до тих, що й у дорослих, за винятком гранулоцитопенії, яка частіше спостерігається у дітей (дослідження за участю 361 пацієнта). У постмаркетингових спостереженнях анемія частіше виникала серед дітей. Також у дітей були виявлені рідкі випадки синдрому Стівенса-Джонсона/токсичного епідермального некролізу.

Передозування.

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

Фармакологічні властивості:

Механізм дії

Невірапін є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ-1. Невірапін безпосередньо зв'язується із зворотною транскриптазою і блокує активність РНК-залежної і ДНК-залежної ДНК-полімерази, викликаючи руйнування каталітичного сайту цього ферменту. Активність невірапіну не конкурує з трифосфатами матриці або нуклеозидів. Невірапін не інгібує зворотну транскриптазу ВІЧ-2 і ДНК-полімерази клітин еукаріот (таких як ДНК-полімерази людини α , β , γ або δ).

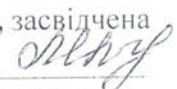
Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Стійкість.

In vitro встановлена можливість появи ізолятів ВІЧ з пониженою чутливістю (у 100 - 250 разів) до невірапіну. У дослідженнях впродовж 12 тижнів моніторились фенотипічні і генотипічні зміни ізолятів ВІЧ, виділених у пацієнтів, які отримували невірапін або невірапін в комбінації з зидовудином. До восьмого тижня монотерапії препаратом в усіх обстежених пацієнтів були виділені ізоляти ВІЧ, чутливість яких до невірапіну *in vitro* була понижена більш ніж в 100 разів в порівнянні з початковою і виявлені одне або більше число мутацій, що асоціюється із стійкістю до невірапіну. Комбінована терапія невірапін та зидовудин не змінювала частоту виникнення вірусів, стійких до невірапіну, або ступінь стійкості до невірапіну *in vitro*. У дослідженні INCAS генотипічна і фенотипічна стійкість оцінювалася у пацієнтів, отримували невірапін у складі потрійної та подвійної комбінованої терапії, і у пацієнтів, які в контрольній групі, не отримували невірапін. У пацієнтів, що раніше не отримували антиретровірусної терапії (число CD4 клітин складало 200-600/мм³), проводилося лікування невірапін + зидовудин (N = 46), зидовудин + диданозин (N = 51) або невірапін + зидовудин + диданозин (N = 51); спостереження здійснювалося впродовж 52 тижнів лікування або більше. Вірусологічне обстеження проводилося на початку, через 6 і 12 місяців. Метод оцінки фенотипічної стійкості, що використався, вимагав для здійснення ампліфікації вірусу присутності, як мінімум, 1000 копій/мл РНК ВІЧ. У 3 групах (по 16, 19 та 28) пацієнтів, що вивчалися, були виділені початкові ізоляти, доступні для дослідження. Ці пацієнти отримували лікування принаймні, протягом 24 тижнів. На початку наголошувалося п'ять випадків фенотипічної стійкості до невірапіну; значення IC50 у трьох з них підвищилися в 5-6,5 разів, а у двох – більш ніж в 100 разів. Через 24 тижні всі ізоляти, які вдалося виділити у пацієнтів, які отримували невірапін, були резистентні до цього препарату. Через 30-60 тижнів подібні ізоляти були у 18/21 (86%) пацієнтів. Супресія вірусу нижче за межу його виявлення була досягнута у 16 пацієнтів (<20 копій/мл - у 14, <400 копій/мл - у 2). При використанні допущення про те, що супресія нижче <20 копій/мл указує на чутливість вірусу до препарату, було встановлено (шляхом безпосередньої або непрямой оцінки), що чутливість до цього препарату зберігалася у 45% (17/38) пацієнтів. Всі пацієнти, які отримували невірапін + зидовудин та ті що тестувалися на наявність фенотипічної резистентності, через шість місяців були стійкі до невірапіну. За весь період спостереження

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
 11.12.2017 Кочубей М.Є.

встановлений один випадок стійкості до диданозину. Резистентність до зидовудину виникала частіше через 30-60 тижнів, особливо у пацієнтів, що отримували подвійну комбіновану терапію. Ґрунтуючись на даних про збільшення IC50, було встановлено, що стійкість до ZDV виникає, мабуть, рідше у пацієнтів, які отримували невірапін + зидовудин + диданозин, чим у пацієнтів інших лікувальних груп. Відносно стійкості до Невірапіну було показано, що всі отримані ізоляти мали, як мінімум, одну мутацію, пов'язану з резистентністю. Найчастіше одиничним змінам піддавалися K103N і Y181C. Таким чином, застосування високоактивних режимів лікарської терапії супроводжується уповільненням розвитку стійкості до антиретровірусних засобів. Генотипи, що корелюють з фенотипічною стійкістю до невірапіну, ідентифіковані у 12 ізолятів, виділених з плазми пацієнтів, що отримували потрібну терапію. Ці дані, отримані в дослідженні INCAS, показують, що застосування високоактивних режимів лікарської терапії супроводжується уповільненням розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів.

Клінічна значущість фенотипічних та генотипічних змін, пов'язаних з використанням невірапіну не встановлена. При використанні невірапіна в комбінації з декількома іншими ННІЗТ час виникнення стійкості до невірапіну *in vitro*, не змінювалося.

Перехресна стійкість.

У дослідженнях *in vitro* встановлена швидка поява штамів ВІЧ, що володіють перехресною стійкістю до ННІЗТ. Дані про перехресну стійкість між представником ННІЗТ невірапіном і нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази дуже обмежені.

У дослідженнях *in vitro* показано, що стійкі до зидовудину ізоляти, отримані у чотирьох пацієнтів, зберігали чутливість до невірапіну, що і стійкі до невірапіну ізоляти, отримані у шести пацієнтів, були чутливі до зидовудину та диданозину. Перехресна стійкість між невірапіном і інгібіторами протеази ВІЧ маловірогідна внаслідок відмінностей ферментів-«мішеней».

Перехресна резистентність серед зареєстрованих до теперішнього часу ННІЗТ широко поширена. Ряд генотипічних досліджень свідчить про те, що у разі неефективності якого-небудь ННІЗТ у більшості цих пацієнтів виявляються штами вірусів, що характеризуються перехресною стійкістю до іншого препарату з цієї групи. Дані, що існують в даний час указують на недоцільність послідовного застосування різних ННІЗТ.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Фармакодинамічні властивості.

Вплив невірапіну вивчали при лікуванні наївних та пацієнтів, які раніше отримували антиретровірусне лікування.

Результатами дослідження тривалої терапії невірапіном + зидовудином + диданозином у порівнянні з зидовудином + диданозином у 398 хворих, ВІЛ-інфікованих (середній вихідний рівень $153 \text{ CD4} +$ клітини/ мм^3 ; РНК плазми ВІЧ-1 $4,59 \log_{10}$ копій/мл), які отримували щонайменше 6 місяців НІЗТ до початку дослідження (в середньому 115 тижнів). Ці пацієнти продемонстрували значне поліпшення після потрійної антиретровірусної терапії, у порівнянні з пацієнтами, які отримували два лікарські засоби впродовж одного року, як у кількості вірусної РНК, так і у кількості $\text{CD4} +$.

Тривалість відповіді протягом щонайменше одного року була задокументована в дослідженні (INCAS) для групи, яку лікували невіра пі н + зидовудин + диданозин, у порівнянні з зидовудином + диданозином або невірапіном + зидовудином. У 151 пацієнтів з кількістю клітин $\text{CD4} + 200\text{-}600$ клітин / мм^3 (середній рівень 376 клітини/ мм^3) та середня базова концентрація РНК ВІЛ-1 в плазмі крові на рівні $4,41 \log_{10}$ копій/мл ($25,704$ копій/мл). Пацієнти приймали невірапін по 200 мг один раз на добу протягом двох тижнів, потім по 200 мг двічі на день або плацебо; зидовудин – 200 мг, три рази на день; диданозин, 125 або 200 мг двічі на день (в залежності від ваги).

Інші дослідження охоплювали вивчення впливу невірапіну в комбінації з такими антиретровірусними препаратами, як наприклад: заліцитабін, ставудин, ламівудин, індинавір, ритонавір, нелфінавір, саквінавір або лопінавір. Даних про нові та проблеми з безпекою для цих комбінацій не виявлені.

У ході дослідження проводилася оцінка співвідношення польза/ризик застосування лікарських засобів у комбінаціях у пацієнтів, які не мають стійкості до інгібіторів протеаз.

Резистентність при перинатальній трансмісії.

У двох дослідження оцінювали ефективність невірапіну для попередження вертикальної передачі інфекції ВІЛ-1 від матері до дитини. Лише матері отримували антиретровірусну терапію під час цих досліджень.

У іншому клінічному дослідженні, проведеному у Південній Африці, пари мати-новонароджений були рандомізовані на дві групи – 1 група, мати: 200 мг невірапіну на

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

початку пологів та 200 мг невірапіну через 24-48 годин; немовлята: 6 мг/кг невірапіну через 24-48 годин) або 2 група, мати: 600 мг зидовудину на початку пологів та 300 мг кожні 3 години під час пологів , потім 7 днів 300 мг зидовудину та 150 мг ламівудину; немовлята: 12 мг/кг зидовудину та 6 мг/кг впродовж 7 днів (при масі немовляти < 2 кг, 4 мг/кг зидовудину та 2 мг/кг впродовж 7 днів. Між першою та другою групою через 6-8 тижнів не виявлено суттєвої різниці у частоті передачі ВІЛ-інфекції, 5,7% (n=652) та 3,6 (n=649) відповідно. Більший ризик передачі інфекції був у тих випадках, коли лікарські засоби застосовувалися в період менший чим 2 години до початку пологів. У дослідженні SAINЕ 68% матерів, які не отримували невірапін, були виявлені резистентні штами приблизно через 4 тижні після пологів.

Ризик розвитку гепатотоксичності для матері та дитини існує у випадку коли невірапін приймають у якості монотерапії.

У закритому рандомізованому дослідженні, жінки приймали невірапін впродовж усієї вагітності, не було виявлено зменшення частоти передачі ВІЛ-інфекції, у порівнянні з дослідженнями у яких застосовували невірапін одноразово перед пологами. В цьому дослідженні ризик передачі був теж досить низьким 1,3% в групі, яка отримувала невірапін, та 1,4% у групі плацебо. Було зафіксовано, що рівень середньої базової концентрації РНК не впливає на частоту передачі інфекції. У 15% з 395 жінок розвинулась резистентність до невірапіну через 6 тижнів після пологів.

Фармакокінетичні властивості.

Фармакокінетика у дорослих. Невірапін легко всмоктується (> 90 %) після перорального прийому у здорових людей і у дорослих, інфікованих ВІЧ-1. Абсолютна біодоступність у здорових після прийому разової дози складала 93±9% (середнє значення) для таблетки 50 міліграм та 91±8% для розчину. Пікова концентрація невірапіна в плазмі крові 2±0,4 мкг/мл (7,5 мкМ) досягається через 4 години після прийому разової дози 200 мг. Після багаторазового прийому пікова концентрація невірапіна в межах доз від 200 до 400 мг/добу зростає лінійно. Дані представлені в літературі стосовно 20 ВІЛ-інфікований пацієнтів свідчать про досягнення стабільного стану концентрації C_{max} 5,74 мкг/мл, C_{min} 3,73 мкг/мл (3,20-5,08) та AUC 109,0 мкг/мл/година (96,0-143,5) при застосуванні 200 мг

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

Міку

11.12.2017 Кочубей М.Є.

невірапіну. Найбільш вірогідно, що при постійній концентрації більш ніж 3,5 мкг/мл досягається стійкий терапевтичний ефект.

Розчин для перорального застосування та таблетки мають такі ж самі фармакокінетичні показники у взаємозамінних дозах.

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

Невірапін є ліпофільним і по суті неіонізований при фізіологічному рівні рН. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу ($V_{d_{ss}}$) невірапіну становив $1,21 \pm 0,09$ л/кг, що свідчить про те, що невірапін добре всмоктується. Невірапін легко проникає через плаценту і опиняється в грудному молоці. Близько 60 % невірапіна зв'язується з білками плазми крові в діапазоні плазмової концентрації від 1 до 10 мкг/мл. Концентрація невірапіна в спинномозковій рідині людини складала 45 % від його концентрації в плазмі крові. Це відношення приблизно дорівнює частинці, яка не зв'язується з білками плазми крові.

Невірапін біотрансформується через окислювальний метаболізм за участю цитохрому P450 до декількох метаболітів, що гідроксильоється. Дослідження *in vitro* мікросом печінки людини дають підстави допускати, що окислювальний метаболізм невірапіну здійснюється безпосередньо ізоферментами цитохрому P450 з ряду CYP3A, хоча інші ізоферменти можуть грати додаткову роль.

При прийомі невірапіну в дозі 200 мг двічі на добу та при застосуванні одноразової дози 50 мг ^{14}C -Невірапін радіоактивно позначений ($91,4 \pm 10,5$ % стандартної дози) невірапін виводиться переважно з сечею ($81,3 \pm 11,1$ %), а незначна частина – з фекаліями ($10,1 \pm 1,5$ %). Понад 80 % радіоактивно позначеного невірапіну в сечі складають глюкуронідні з'єднання гідроксильних метаболітів. Таким чином, метаболізм цитохрому P450, кон'югація глюкуроніду та екскреція глюкуронізованих метаболітів є основним способом біотрансформації і виведення невірапіну у людей. Тільки невелика частка <5 % радіоактивно позначеного невірапіну, що відповідає <3 % від звичайної дози виводиться в незмінному стані. Екскреція нирками відіграє незначну ролу у виведенні невірапіну.

Невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому P 450 печінки. В міру продовження лікування при дозі 200-400 мг/добу протягом 2-4 тижнів фармакокінетика

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 Кочубей М.Є.

характеризується приблизно 1,5-2-разовим збільшенням видимого кліренсу невірапіну порівняно з одноразовим прийомом.

Аутоіндукція також приводить до відповідного скорочення періоду напіврозпаду невірапіну в плазмі крові близько 45 годин при разовій дозі і близько 25-30 годин після багаторазових доз 200-400 мг/діб.

Недостатність функції нирок. Фармакокінетику невірапіну після прийому одноразової дози порівнювали у 23 пацієнтів з легкою (50 ККр <80 мл / хв), або помірною (30 ККр <80 мл / хв) нирковою дисфункцією або тяжкою формою, яка вимагає діалізу, порушення функції нирок та у пацієнтів з нормальною (ККр > 80 мл / хв). Ниркова недостатність (незначна, помірна і важка) не приводить до будь-яких достовірних змін фармакокінетики невірапіну. Проте у пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності, яка вимагає діалізу, протягом тижневого періоду експозиції відмічалось скорочення площі під фармакокінетичною кривою (далі – АUC) невірапіну на 43,5 %. Також мало місце накопичення в 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 200 мл/хв не потребують корекції дози невірапіну.

Недостатність функції печінки. Було проведено дослідження із застосуванням стандартного дозування, в якому порівнювали 10 пацієнтів з легкою та помірною дисфункцією печінки, по Чайлд-п'ю ≤ 7 . Це дослідження засвідчило, що такі пацієнти не потребують корекції дози. У випадку з пацієнтами з дисфункцією печінки, по Чайлд-п'ю від 8 та асцитом можуть мати ризик накопичення невірапіну в системному кровообігу.

Хоча у жінок нижче кліренс невірапіну, чим у чоловіків, не спостерігалось жодних значних гендерних відмінностей у концентраціях плазми невірапіну після одноразової дози. Фармакокінетика невірапіну у ВІЛ-інфікованих дорослих, не змінюється з віком (діапазон 19-68 років) або раси (чорний, латиноамериканський чи азіатський). Невірапін спеціально не досліджувався при застосуванні пацієнтами старше 65 років.

Фармакокінетика у дітей. Фармакокінетичні дані невірапіну були отримані з двох великих джерел: педіатричного дослідження за участю 9 ВІЧ-1-позитивних пацієнтів у віці від 9 місяців до 1, яким призначали одноразову дозу невірапіну (7,5 мг, 30 мг або 120 мг на м²,

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

n=3) пероральної суспензії. Було встановлено, що AUC та пікова концентрація збільшується пропорційно збільшенню дози.

Під час другого дослідження пероральна суспензія або таблетки невірапін були призначені у дозах від 240 до 400 мг/м²/доба в якості монотерапії або в комбінації із зидовудином або зидовудин+діданозин за участі 37 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з наступною демографією: чоловіча стать (54%), расові меншини (73%), медіанний вік 11 місяців (діапазон: від 2 місяців до 15 років). Ці пацієнти отримували 120мг/м²/доба протягом приблизно 4 тижнів, а потім 120 мг/м²/двічі на добу (пацієнти > 9 років) або 200 мг/м²/двічі на добу (пацієнти ≤ 9 років). Кліренс невірапіну досягав максимальних значень у віці від 1 до 2 років, а потім зменшувалося із збільшенням віку. Очевидний кліренс невірапіну з урахуванням ваги тіла був приблизно вдвічі більшим у дітей у віці до 8 років у порівнянні з дорослими. Період напіввиведення невірапіну для досліджуваної групи в цілому склав 25,9 ± 9,6 годин. При довготривалому застосуванні препарату середній період напіввиведення Невірапіну змінився з віком наступним чином: від 2 місяців до 1 року (32 години), від 1 до 4 років (21 годину), від 4 до 8 років (18 годин), більше ніж 8 років (28 годин).

Доклінічні дані щодо безпеки

Доклінічні дані не виявили жодної особливої небезпеки для людини, крім тих, що спостерігалися в клінічних дослідженнях на основі традиційних досліджень безпеки, фармакології, токсичності повторюваної дози та генотоксичності. У дослідженнях з репродуктивної токсикології показано порушення фертильності у щурів. У дослідженнях канцерогенності невірапін індукує зростання пухлин печінки у щурів та мишей. Ці дані для щурів, швидше за все, пов'язані з тим, що невірапін є сильним індуктором печінкових ферментів, а не через генотоксичний дію. Механізм дії на пухлини у мишей ще не з'ясовано, тому їх відповідність стосовно людини залишається не визначеною.

Термін придатності.

60 місяців

Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

При температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

3. Лікарський довідник, 60-е Ред., Ст. № 903 - 909.

Виробник:

Плот № Н-12 та Н-13, МІДК, Валудж, Аурангабад- 431 136, Махараштра, Індія

Макетується:

Матрікс – підрозділ компанії Мілан Лабораторіес Лімітед.

Липень 2012 р

Невірапін 200 мг, таблетки

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16541/01/01

Від 28.12.17

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу/, для виробничої дільниці розташованої за адресою:

***F4, F12, M.I.D.K. Малєгаон, Сіннар, Нашик – 422 113,
Махараіштра, Індія***

засвідчені підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

До реєстраційного посвідчення
№ _____

Від _____

НЕВІРАПІН Ф.США 200 мг

1 таблетка містить невірапіну Ф.США 200 мг

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К-30, натрію крохмальгліколят, кремнію колоїдного діоксид, магнію стеарат.

Терапевтичні показання.

Лікування ВІЛ-інфекції, спричиненої вірусом I типу, у складі комбінованої антиретровірусної терапії у дорослих та дітей.

Велика частина досвіду набута у результаті застосуванням невірапіну в поєднанні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). В даний час існує недостатньо даних про ефективність використання потрібної комбінації, включаючи інгібітори протеаз (ІП) після терапії невірапіном.

Спосіб застосування для дорослих і, якщо необхідно, для дітей.

Дорослі. 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 висипу), після чого приймають 1 таблетку 200 мг 2 рази на добу у поєднанні принаймні з двома додатковими протиретровірусними засобами. При супутній терапії слід дотримуватися рекомендованого виробником дозування ліків та здійснювати контроль під час їх застосування.

Діти. Пацієнтам з масою тіла >50 кг рекомендовано приймати препарат в дозуванні для дорослих і дітей старше 16 років.

Пацієнтам з масою тіла <50 кг рекомендовано приймати препарат у формі суспензії.

Загальні рекомендації. Аналізи, які включають тести на функціональні показники печінки, слід проводити перед початком терапії невірапіном та відповідними інтервалами під час

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

11.12.2017 Кочубей М.Є.

терапії.

При появі висипу протягом 14-денного періоду, не можна підвищувати дозу, допоки висип не пройде. Появу висипання слід ретельно контролювати.

Пацієнти, які перервали лікування препаратом більш ніж на 7 днів, повинні поновлювати терапію з 14-денного початкового періоду в рекомендовані дозі один раз на день

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.
- Пацієнтам що пройшли 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 звіробиї (*hypericum perforatum*).
- Наявні дані дозволяють припустити, що рифампіцин та невірапін не слід застосовувати разом.

Особливі застереження.

Невірапін слід використовувати щонайменше, з двома іншими антиретровірусними препаратами.

Лактоза: Таблетка невірапіну містить 464 мг моногідрату лактози. Пацієнтам зі спадково зумовленою аномалією обміну речовин – галактоземією, дефіцитом лактази (*The Lapp lactose deficiency*) або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції – препарат не призначають.

Шкірні реакції: У пацієнтів, які отримували препарат, спостерігалися тяжкі та загрозливі для життя шкірні реакції, які можуть спричинити навіть летальний наслідок, переважно у перші 6 тижнів. До них відносяться синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний

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

11.12.2017 *Кочубей М.Є.*

некроліз, реакції гіперчутливості що супроводжуються сильними висипаннями або висипаннями, які супроводжуються системними симптомами а також вісцеральними ураженнями. Впродовж перших 18 тижнів пацієнти повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря. Навіть у разі появи поодиноких висипань необхідно пильно спостерігати за станом пацієнтів.


Застосування Невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта з'явилися сильні висипання або висипання що 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 Застосування Невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта виявлений синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, або гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок або інші ознаки вісцеральних уражень.

Застосування невірапіну вище рекомендованої дози може збільшити частоту та серйозність реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Супутній прийом преднізону (40 мг / добу протягом перших 14 днів прийому невірапіну) не призводить до зменшення частоти появи висипань, пов'язаних з невірапіном, і може спричинити збільшення висипань.

Виявлені деякі фактори ризику розвитку серйозних шкірних реакцій, які включають: не додержання режими дозування 200 мг на добу під час початкового періоду, затримки між виникненням симптомів та отриманою медичною консультацією. Жінки мають більший ризик появи висипань, ніж чоловіки.

Потрібно звернути увагу пацієнта, що переважним проявом токсичності є висипання. Їм слід порадити негайно повідомити свого лікаря про висипання, щоб уникнути затримки між виникненням симптомів та медичною консультацією. Більшість випадків висипу, пов'язаного з Невірапіном, виникає протягом перших 6 тижнів терапії, тому слід забезпечити пильний нагляд за станом пацієнта щодо появи висипу протягом цього періоду. Пацієнтів слід поінформувати, що у разі появи висипу протягом початкового періоду доза підвищуватися не буде, доки висип не зникне.

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

11.12.2017

Кочубей М.С.

Будь-який пацієнт, у якого з'явився сильний висип або висип, що супроводжуються системними симптомами, такими як пропасниця, пухирі, ураження у роті, кон'юнктивіт, набряк обличчя, болі у суглобах або м'язах, зальне нездужання, повинен припинити прийом ліків та негайно звернутися за медичною допомогою. Таким пацієнтам застосування Невірапіну не слід поновлювати.

Пацієнтам з підозрою на пов'язану з застосуванням невірапіну появу висипу, слід проводити моніторинг функцій печінки. Пацієнти з помірним або важким підвищенням печінкових проб (АСТ або АЛТ > 5 ВВН) повинні припинити застосування Невірапіну.

У разі розвитку реакцій гіперчутливості, що характеризуються висипом із системними симптомами, такими як пропасниця, артралгія, міальгія і лімфаденопатія, плюс вісцеральні ураження, такі як гепатит, еозинofilія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок, застосування препарату слід повністю припинити і звернутися по медичну допомогу. Таким пацієнтам застосування препарату в подальшому не поновлювати.

Печінкові реакції. У пацієнтів, які отримували Невірапін, спостерігалася тяжка і загрозлива для життя гепато токсичність, включаючи фатальний фулмінантний гепатит. Перші 18 тижнів лікування є критичним періодом, протягом якого необхідно здійснювати пильний контроль. Ризик розвитку печінкових реакцій є найбільшим протягом перших 6 тижнів терапії. Проте ризик залишається і після закінчення цього періоду, отже, протягом усього лікування слід продовжувати здійснювати контроль з частими інтервалами.

Підвищені рівні АСТ і АЛТ > 2,5 x 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 печінкових реакцій, часто з появою висипань, у 3 рази більший (5,8 % у порівнянні з 2,2 %), а пацієнти з підвищеним показником CD4 на початку прийому невірапін зазнають більшого ризику розвитку печінкових реакцій, пов'язаних з невірапіном. Згідно з ретроспективним оглядом, жінки з показником CD4 >250 клітин/мм³ мають у 12 разів більший ризик печінкових побічних реакцій порівняно з жінками, у яких показник CD4

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 *Кочубей М.Є.*

<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).

Пацієнтів слід повідомити про те, що печінкові реакції є головними проявами токсичності препарату. Ризик розвитку печінкових реакцій є найбільшим протягом 18 тижнів. Пацієнтам із симптомами гепатиту слід припинити прийом препарату і негайно звернутися по медичну допомогу з обов'язковим проведенням лабораторного обстеження печінки.

Контроль стану печінки. Під час застосування невірапіну повідомлялося про відхилення в показниках функції печінки, у деяких випадках - у перші тижні терапії. Часто повідомлялось про безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки, що не є обов'язковим протипоказанням для застосування невірапіну. Безсимптомне підвищення рівня гамаглутамілтрансферази не є протипоказанням для продовження терапії.

Рекомендується проводити аналізи показників функції печінки з інтервалами – кожні два тижні впродовж перших двох місяців, на третій місяць, в подальшому регулярно, згідно з клінічними потребами пацієнта. Клінічний і лабораторний контроль має тривати протягом усього часу лікування невірапіном, у разі виявлення ознак розвитку гепатиту або реакцій гіперчутливості.

Якщо АСТ або АЛТ > 2,5 x ВМН до або під час лікування, аналіз функції печінки слід проводити частіше протягом регулярних клінічних візитів. Невірапін не слід призначати пацієнтам, у яких АСТ або АЛТ до початку лікування становив > 5x ВМН до стабілізації початкового рівня АСТ або АЛТ < 5x ВМН.

У разі виникнення клінічного гепатиту, який характеризується анорексією, нудотою, блюванням, жовтяницею, білірубінурія, ахолійний стілець, гепатомегалія або болі у печінці, пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря.

Якщо АСТ або АЛТ збільшується > 5x ВМН 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, висипу або загальних симптомів і якщо результати аналізів не свідчать про будь-які порушення функцій органів, можна поновити прийом невірапіну, ґрунтуючись на клінічних потребах або виходячи із досвіду застосуванням у кожному окремому випадку. Прийом препарату слід поновити з

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

посиленим 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.

Невірапін не слід повторно призначати пацієнтам, яким довелося припинити його прийом внаслідок розвиненого через невірапін клінічного гепатиту.

Захворювання печінки. Безпека і ефективність не була встановлена під час застосування Невірапіну таблеток у пацієнтів, які мали захворювання печінки. Невірапін таблетки протипоказані пацієнтам з важкими ураженнями печінки. Пацієнти хворі на хронічний гепатит В або С які застосовують комбіновану анатиретроввірусну терапію мають підвищений ризик розвитку серйозних та загрозливих життю побічних реакцій зі сторони печінки. У разі супутньої протівірусної терапії для при захворюваннях гепатитом В або С, при застосуванні комбінованої атриретроввірусної терапії необхідно скористатись інформацією для пацієнта про кожний з лікарських засобів.

Пацієнти з захворюванням печінки, що включає активний хронічний гепатит, мають більший ризик розвитку побічних реакцій впродовж усього часу лікування атриретроввірусними лікарськими засобами і повинні спостерігатись згідно стандартної практики. Якщо є дані про погіршення стану печінки, таким пацієнтам необхідно призупинити або зовсім відмінити лікування.

Постконтактна профілактика. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які отримали багаторазові дози невірапіну для постконтактної профілактики (за межами затверджених показань), були зафіксовані випадки серйозної гепатотоксичності, включаючи печінкову недостатність, яка потребувала трансплантації. Використання невірапіну не було вивчалось в рамках конкретного дослідження стосовно пост контактної профілактики, особливо не відомий термін тривалості для такого лікування. Тому Невірапін не слід застосовувати у таких випадках.

Інші застереження. У пацієнтів, які отримують невірапін або будь-яку іншу протиретроввірусну терапію, можуть і далі розвиватися умовно-патогенні інфекції й інші ускладнення інфікування ВІЛ, у тому числі опортуністичні інфекції.

Терапія Невірапіном не зменшує ризику горизонтальної передачі ВІЛ-1 іншим особам.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Комплексна протиретровірусна терапія супроводжувалася перерозподілом жиру (ліподистрофією) у ВІЛ-пацієнтів. Довгострокові наслідки цих подій наразі невідомі. Знання про механізм є неповним. Було висунуто гіпотезу про зв'язок між вісцеральною ліпоматозою та ІІ, ліпоатрофією та НІОТ. Вищий ризик розвинення ліподистрофії пов'язаний з такими індивідуальними чинниками, як старший вік та фактори, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, такими як тривалість антиретровірусної терапії та пов'язані з цим порушення метаболізму. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Необхідно враховувати рівень ліпідів у сироватці крові та глюкози в крові. Ліпідні розлади необхідно лікувати у випадках клінічної доцільності.

Невірапін може вступати у взаємодії із іншими лікарськими засобами, тому при його застосуванні лікар повинен оцінити ризик виникнення таких взаємодій.

Пероральні контрацептиви не повинні використовуватися як єдиний метод – контрацепції, оскільки невірапіє може знизити їх концентрацію у плазмі крові. При необхідності контрацепції рекомендується перехід на інші, наприклад, бар'єрні методи (наприклад – презервативи), а при застосуванні пероральних контрацептивів за іншими показаннями слід постійно контролювати їх терапевтичну ефективність.

Фармакокінетичні результати свідчать про необхідність обережності при застосуванні невірапіну пацієнтам з помірною печінковою дисфункцією та не слід застосовувати невірапін пацієнтам з важкою дисфункцією печінки. В цілому, результати показують, що пацієнти з легкою та середньою дисфункцією печінки, визначені як Child-Pugh ≤ 7 , не потребують корекції при дозуванні невірапіну.

У пацієнтів із нирковою недостатністю, які проходять діаліз, додаткова доза 200 мг невірапіну після кожного сеансу діалізу може компенсувати послаблення впливу діалізу на кліренс препарату. В іншому разі пацієнти із кліренсом креатиніну ≥ 20 мл/хв не мають потреби в коригуванні дози невірапіну. *Синдром імунного відновлення*: у ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом 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,

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Застосування препарату в комбінації з аналогами нуклеозидів (зидовудин, диданозин, залцитабін) не потребує змін у режимі дозування. Коли дані щодо застосування невірапіну разом із зидовудином були об'єднані, враховуючи результати двох досліджень ($n = 33$), у яких пацієнти-інфіковані ВІЛ-1 отримували невірапін 400 мг/добу як окремо, так і в комбінації з 200-300 мг/день диданозину або 0,375 до 0,75 мг/день зальцитабіну, на фоні лікування невірапіном він викликав незначне зниження 13% (AUC) і незначне збільшення C_{max} на 5,8% зидовудину. У підгрупі пацієнтів ($n = 6$), які застосовували невірапін 400 мг/доба та діданозин на фоні лікування зидовудином, невірапін викликав значне зниження AUC на 32% та незначне зниження в C_{max} на 27% зидовудину. Дані цих досліджень свідчать, що зидовудин не впливає на фармакокінетику невірапіну. У одному дослідженні зафіксовано, що невірапін не впливає на фармакокінетичні показники диданозину ($n = 18$) або зальцитабіну ($n = 6$).

Згідно з результатами 36-денного дослідження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ($n = 25$), що приймали невірапін та нелфінавір (750 мг/ тричі на день), ставудин (30-40 мг/доба) не виявили статистично значимих змін в AUC або C_{max} ставудину. Крім того, дослідження за участю 90 пацієнтів, які приймали ламівудин з невірапіном або плацебо, не було зафіксовано змін у кліренсі та об'ємі розподілу ламівудину, що свідчить про відсутність впливу невірапіну на кліренс ламівудину.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ).

Результати клінічного дослідження ($n = 14$) показали, що при одночасному застосуванні ефавірензу фармакокінетичні параметри невірапіну залишались не зміненими. Тоді як фармакокінетичні показники ефавірензу значно знизились, AUC до 22% і C_{min} до 36%. Можливо при прийомі ефавірензу разом із невірапіном необхідно підвищити дозу ефавірензу до 800 мг/день.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

ІІ: невірапін - легкий до помірний індуктор печінкового ферменту СУР3А; отже, можливо, що спільне введення з ІІ (які також метаболізуються ізоферментом СУР3А) може призвести до зміни концентрацій обох лікарських засобів в плазмі крові.

Результати клінічного випробування (n = 31) за участю пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які приймали невірапін та саквінавір (тверді желатинові капсули, 600 мг/двічі на день) продемонстрували, що їх одночасне застосування призводить до зниження АUC на 24% (p = 0,041) саквінавіру та відсутність суттєвих змін рівня невірапіну у плазмі крові. Зниження рівнів саквінавіру внаслідок цієї взаємодії може вплинути на ефективність від застосування саквінавіру.

Ще одне дослідження (n = 20) в якому оцінювали вплив невірапіну при одночасному застосуванні саквінавіру (м'які желатинові капсули) один раз на добу разом із ритонавіром у дозі 100 мг. Всі пацієнти одночасно отримували невірапін. Дослідження показало, що комбінація саквінавіру (м'які желатинові капсули) та 100 мг ритонавіру не мала істотного впливу на фармакокінетичні параметри невірапіну. Ефект впливу невірапіну на фармакокінетику саквінавіру (м'які желатинові капсули), разом із 100 мг ритонавіру був незначущим.

Результатами клінічного випробування (n = 25) з пацієнтами з ВІЛ-інфекцією, які застосовували невірапін та індинавіром (800 мг/кожні 4 години), показали, що їх одночасне застосування призводить до зниження середнього значення в 28% (p < 0,01) АUC індинавіру та відсутність суттєвих змін у рівні невірапіну у плазмі крові. Не можливо зробити остаточні висновки щодо потенційного впливу одночасного застосування невірапіну та індинавіру. При застосуванні індинавіру з невірапіном 200 мг/доба слід розглядати можливість збільшення дози індинавіру до 1000 мг/кожні 8 год однак, зараз немає даних, щоб встановити, що таке застосування буде відрізнятися від стандартного застосування індинавіру (800 мг/кожні 4 години).

Результати клінічного випробування (n = 25) з ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які приймали невірапі та ритонавір (600 мг/двічі на день) показали, що їх застосування у комбінації не призводить до суттєвих змін у плазмі крові обох препаратів.

Результати 36-денного дослідження у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (n = 25), які приймали невірапін та нелфінавір (750 мг/доба) та ставудин (30-40 мг/двічі на добу), не виявили статистично

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

11.12.2017

Кочубей М.Є. 

значимих змін в фармакокінетичних параметрах нелфінавіру після додавання невірапіну (AUC + 4%, C_{\max} + 14% і C_{\min} - 2%). Рівні невірапіну виявилися незмінними.

При одночасному застосуванні невірапіну з будь-яким із цих ПП не було повідомлень про небезпеку від такого застосування.


Згідно з повідомленнями, у ВІЛ-інфікованих дорослих невірапін, який приймали у комбінації з лопінавіром / ритонавіром 400/100 мг (3 капсули) двічі на день, призводило до зниження AUC лопінавіру на 27%. Незважаючи на те, що клінічна значимість цього зниження не була встановлена, рекомендується збільшення дози лопінавіру / ритонавіру до 533/133 мг (4 капсули) двічі на день разом з їжею в комбінації з невірапіном.

Результати фармакокінетичного дослідження у дітей подібні такі у дорослих. При одночасному застосуванні невірапіну AUC лопінавіру знизилась на 22% (співвідношення AUC – 0,78; 0,56-1,09) та C_{\min} на 55% (співвідношення C_{\min} – 0,45; 0,25-0,82). Для дітей збільшення дози лопінавіру / ритонавіру до 300/75 мг/м² слід розглядати при застосуванні препарату у комбінації з невірапіном, особливо для тих у кого є підозра зниження сприйняття лопінавіру/ритонавіру.

Кетоконазол: в одному дослідженні при застосуванні невірапіну у дозі 200 мг/двічі на добу разом із кетоконазолом 400 мг/день призвело до значного зменшення (63% медіана зниження AUC кетоконазолу та 40% медіана зниження C_{\max} кетоконазолу). У цьому ж дослідженні застосування кетоконазолу призвело до 15-28% збільшення рівня невірапіну в плазмі крові. Кетоконазол і невірапін не слід призначати одночасно. Вплив невірапіну на ітраконазол не відомий.

Флюконазол: одночасне застосування флюконазолу та невірапіну призвело до приблизно 100% збільшення експозиції невірапіну у порівнянні з попередніми даними, коли невірапін приймали окремо. Через ризик підвищення експозиції до Невірапіну слід бути обережним при супутньому прийомі лікарських засобів не випадок прояву токсичності. Не було клінічно значущого впливу невірапіну на флюконазол.

Контрацептиви для перорального застосування: оскільки пероральні контрацептиви не повинні використовуватися як єдиний метод контрацепції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, у пацієнтів, яким призначають лікування невірапіном, рекомендуються інші засоби

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

контрацепції (такі як бар'єрні методи). Крім того, була виявлена фармакокінетична взаємодія невірапіну, у дозі 200 мг/двічі на добу на пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол (ЕЕ) 0,035 мг та норетіндрону (NET) 1,0 мг. У порівнянні з концентрацією в плазмі, яка спостерігалася до прийому невірапіну, після 28 днів застосування невірапіну медіана AUC для ЕЕ була значно нижча, на 29%. Значне зниження ЕЕ означало що змінився час і період напіввиведення ЕЕ. Значне зниження (18%) було зафіксоване і для медіани AUC для NET, без змін середнього періоду часу або напіввиведення. Такий вплив вказує на те, що доза орального контрацептиву повинна бути скорегована, щоб забезпечити адекватне лікування інших показань, ніж контрацепція (наприклад, ендометріоз), якщо лікарський застосовується разом із невірапіном.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A: невірапін є індуктором CYP3A та потенційно CYP2B6, причому максимальна індукція виникає протягом 2-4 тижнів після початку терапії. Грунтуючись на відомостях стосовно метаболічних процесів метадону, невірапін може знизити концентрацію метадону в плазмі шляхом збільшення індукції в печинці. Синдром відміни було зафіксовано у пацієнтів, які отримували одночасно невірапін та метадон. Підтримуючу терапію метадоном, на початку лікування невірапіном, слід контролювати стосовно ефекту відміни, а доза метадону повинна бути відповідно скорегована.

Інгібітори ізоферменту CYP: в результаті дослідження взаємодії невірапіну та кларитроміцину (n = 18) було зафіксоване суттєве зниження AUC кларитроміцину (30%) та C_{max} (- 21%), і значне збільшення AUC (58%) та C_{max} (62%) активного метаболіту 14-ОН кларитроміцину. Було значне збільшення C_{min} (28%) невірапіну та незначне збільшення AUC (26%) та C_{max} (24%) невірапіну. Ці результати дозволяють припустити, що при застосуванні двох лікарських засобів одночасно, не потрібна корекція дози для кларитроміцину та невірапіну. Тим не менш, рекомендується проводити моніторинг відхилень печінкових проб та ефективності проти *Mycobacterium avium* - внутрішньоклітинного комплексу (MAC).

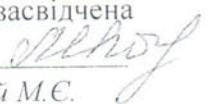
Моніторинг концентрації невірапіну в плазмі у пацієнтів, які довгий час приймали невірапін, продемонстрував, що концентрація невірапіну в сироватці крові була підвищена у пацієнтів, які одночасно отримували циметидин (+ 7%, n = 13).

Індуктори CYP: відкрите дослідження (n = 14) для визначення впливу невірапіну на

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.



фармакокінетику рифампіцину не продемонструвало суттєвих змін C_{max} та AUC рифампіцину. На відміну від цього, рифампіцин давав значне зниження AUC (- 58%), C_{max} (- 50%) та C_{min} (- 68%) невірапіну у порівнянні з історичними даними.

Наявні фармакокінетичні дані дозволяють припустити, що одночасне застосування рифампіцину та невірапіну не рекомендується. Тому ці лікарські засоби не повинні застосовуватись одночасно. Якщо необхідно лікування туберкульозу при прийомі невірапіну, рекомендовано застосовувати рифабутин. Рифабутин і невірапін можуть застосовуватись одночасно без коригування дози (див. нижче). Крім того, лікар може розглянути можливість переходу на потрійну комбінацію НІЗП протягом періоду лікування туберкульозу.

У фармакокінетичному дослідженні супутнє застосування невірапіну з рифабутином призвело до незначного 12% (середнього) збільшення AUC, незначного 3% зниження C_{minss} і значного збільшення C_{maxss} на 20% невірапіну. Незначні зміни у фармакокінетиці були виявлені для 25-О-деацетил-рифабутину (активний метаболіт рифабутину) AUC, C_{minss} або C_{maxss} . Повідомлялось про статистично достовірне збільшення очевидного кліренсу невірапіну (9%) у порівнянні з історичними фармакокінетичними даними. Це дослідження показує, що немає клінічно важливої взаємодії між невірапіном і рифабутином. Тому ці два препарати можуть застосовуватись одночасно, без коригування дози, за умови, що проводиться ретельного моніторингу побічних реакцій.

Варфарин: Взаємодія між невірапіном та антитромботичним препаратом варфарином є складною, з потенціалом як до подовження, так і до зменшення часу коагуляції при супутньому прийомі. Сумарний ефект взаємодії може змінюватись протягом перших тижнів супутнього прийому або після припинення прийому невірапіну, тому необхідно ретельно контролювати рівні антикоагуляції.

Рослинні препарати (звіробій): рослинні препарати, що містять звіробій, не призначають одночасно з невірапіном. Якщо пацієнт вже приймає препарати, що містять звіробій, то слід перевірити рівні невірапіну та вірусне навантаження і припинити прийом звіробою. Рівень невірапіну можуть збільшитись після припинення прийому звіробою. Також може виникнути потреба у коригуванні дози невірапіну. Ефект може тривати ще щонайменше 2 тижні після припинення лікування звіробоєм.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.



Інша інформація: утворення невірапінгідроксильних метаболітів не порушується через присутність дапсону, рифабутину, рифампіну і триметоприму/сульфаметоксазолу. Кетоконазол та еритроміцин достовірно пригнічують утворення невірапінгідроксильних метаболітів.

Вагітність та лактація

Вагітність: під час репродуктивних досліджень, проведених у вагітних щурів та кроликів, не було виявлено тератогенного ефекту. Не існує адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. Тому невірапін слід застосовувати під час вагітності, лише в тому випадку коли очікувана користь виправдовує можливий ризик для дитини, і слід дотримуватися обережності при призначенні невірапіну вагітним.

Лактація: Результати фармакокінетичного дослідження в якому приймали участь 10 вагітних ВІЛ-1-інфікованих жінок, які приймали одну дозу 100 мг або 200 мг невірапіну в середньому через 5,8 години, продемонстрували, що невірапін легко проходить крізь плаценту і попадає в грудне модоко

ВІЛ-інфікованим матерям у будь-якому випадку не рекомендовано годувати немовлят груддю, щоб уникнути вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Окремі дослідження щодо здатності керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилися.

Побічні реакції.

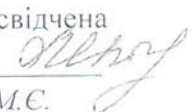
Крім висипу та порушень функції печінки, найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними з терапією невірапіном, були нудота, втома, пропасниця, головний біль, блювання, діарея, біль у шлунку та міалгія.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз; тяжка форма гепатиту; серйозна дисфункція печінки; синдром гіперчутливості, що супроводжувався висипом з підвищенням температури тіла, артралгією,

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

11.12.2017

Кочубей М.С.



міалгією, збільшенням лімфатичних вузлів; вісцеральні ураження, такі як гепатит; еозинофілія, 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: дуже поширені (>1/10), поширені (>1/100, <1/10), непоширені (>1/1000, <1/100), рідко поширені (>1/10000, <1/1000), дуже рідко поширені (<1/10000), невідомі (які неможливо передбачити, виходячи із наявних даних).

Кров та лімфатична система

Непоширені: гранулоцитопенія, анемія.

Імунна система

Поширені: алергічні реакції.

Непоширені: гіперчутливість, анафілактичні реакції.

Нервова система

Поширені: головний біль.

Травний тракт

Поширені: нудота.

Не поширені: блювання, біль у животі.

Непоширені: діарея.

Гепатобіліарна система

Поширені: гепатит (1,2 %), зміна печінкових проб, жовтяниця .

Непоширені: печінкова недостатність/ гепатит.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже поширені: висип (9%).

Поширені: синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка.

Непоширені: токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк.

Опорно-руховий апарат

Поширені: міалгія.

Непоширені: артралгія.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Загальні розлади

Поширені: втомлюваність, гарячка.

Комбіноване антиретровірусне лікування у ВІЛ пацієнтів викликає перерозподіл жирів у тілі (ліподистрофію) а також гіпергліцерідемію, гіперхолестеролемію, гіпергліцаемію та гіперлактацемію.

Також були повідомлення, при застосуванні невірапіну у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, про: панкреатит, периферичну нейропатію та тромбоцитопенію. Зв'язок з лікуванням невірапіном не підтверджений. Повідомлення про розлади у гепатобіліарній системі та нирок були дуже рідкими.

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів.

Шкіра і підшкірні тканини. Найтипівішим клінічним проявом токсичності Невірапіну є висип. У клінічних дослідженнях у 9% пацієнтів з'являвся висип при застосуванні схем лікування, які не містили невірапін. У клінічних дослідженнях, при застосуванні невірапіну у 24% пацієнтів з'являвся висип, у порівнянні з 15% пацієнтів у контрольній групі. Тяжкі шкірні реакції, виникають з частотою приблизно у 1,7% при застосуванні невірапіну, та у 0,2% пацієнтів з контрольної групи. Висипання зазвичай незначні або помірні, у вигляді плямисто-папульозних еритематозних елементів, зі свербіжем або без нього, на тулубі, обличчі й кінцівках. Повідомлялося про алергічні реакції (включаючи анафілаксію, ангіо невротичний набряк і кропив'янку). Висипання бувають або самостійними, або як складова синдрому гіперчутливості, що характеризується висипом, загальними симптомами, такими як пропасниця, артралгія, міальгія і лімфаденопатія, так і вісцеральними ушкодженнями, такими як гепатит, еозинофілія, гранулоцит опенія і ниркова дисфункція. Повідомлялося про летальні наслідки синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та синдрому гіперчутливості. Переважна більшість випадків висипу будь-якої тяжкості трапляється протягом перших 6 тижнів терапії. Деякі випадки потребували госпіталізації, один пацієнт потребував хірургічного втручання.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____ *М.С. Кочубей*
11.12.2017 *Кочубей М.С.*

Гепатобіліарні явища. Найчастіше в лабораторних аналізах спостерігаються такі відхилення від норми: підвищення рівня лабораторних показників функції печінки, включаючи АЛТ, АСТ, гамаглутамілтрансферазу, 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 фатальний фульмінантний гепатит. Ризик розвитку гепатиту серед пацієнтів (1121 пацієнт), які приймали невірапін протягом року, був у два рази вищим 1,2% порівняно з плацебо 0,6%, відповідно. Перші 18 тижнів є критичним періодом, який потребує пильного нагляду.

Діти. Побічні дії, пов'язані з невірапіном, які найчастіше спостерігаються у дітей, подібні до тих, що й у дорослих, за винятком гранулоцитопенії, яка частіше спостерігається у дітей (дослідження за участю 361 пацієнта). У постмаркетингових спостереженнях анемія частіше виникала серед дітей. Також у дітей були виявлені рідкі випадки синдрому Стівенса-Джонсона/токсичного епідермального некролізу.

Передозування.

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

Фармакологічні властивості:

Механізм дії

Невірапін є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ-1. Невірапін безпосередньо зв'язується із зворотною транскриптазою і блокує активність РНК-залежної і ДНК-залежної ДНК-полімерази, викликаючи руйнування каталітичного сайту цього ферменту. Активність невірапіну не конкурує з трифосфатами матриці або нуклеозидів. Невірапін не інгібує зворотну транскриптазу ВІЧ-2 і ДНК-полімерази клітин еукаріот (таких як ДНК-полімерази людини α , β , γ або δ).

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Стійкість.

In vitro встановлена можливість появи ізолятів ВІЧ з пониженою чутливістю (у 100 - 250 разів) до невірапіну. У дослідженнях впродовж 12 тижнів моніторились фенотипічні і генотипічні зміни ізолятів ВІЧ, виділених у пацієнтів, які отримували невірапін або невірапін в комбінації з зидовудином. До восьмого тижня монотерапії препаратом в усіх обстежених пацієнтів були виділені ізоляти ВІЧ, чутливість яких до невірапіну *in vitro* була понижена більш ніж в 100 разів в порівнянні з початковою і виявлені одне або більше число мутацій, що асоціюється із стійкістю до невірапіну. Комбінована терапія невірапін та зидовудин не змінювала частоту виникнення вірусів, стійких до невірапіну, або ступінь стійкості до невірапіну *in vitro*. У дослідженні INCAS генотипічна і фенотипічна стійкість оцінювалася у пацієнтів, отримували невірапін у складі потрійної та подвійної комбінованої терапії, і у пацієнтів, які в контрольній групі, не отримували невірапін. У пацієнтів, що раніше не отримували антиретровірусної терапії (число CD4 клітин складало 200-600/мм³), проводилося лікування невірапін + зидовудин (N = 46), зидовудин + диданозин (N = 51) або невірапін + зидовудин + диданозин (N = 51); спостереження здійснювалося впродовж 52 тижнів лікування або більше. Вірусологічне обстеження проводилося на початку, через 6 і 12 місяців. Метод оцінки фенотипічної стійкості, що використався, вимагав для здійснення ампліфікації вірусу присутності, як мінімум, 1000 копій/мл РНК ВІЧ. У 3 групах (по 16, 19 та 28) пацієнтів, що вивчалися, були виділені початкові ізоляти, доступні для дослідження. Ці пацієнти отримували лікування принаймні, протягом 24 тижнів. На початку наголошувалося п'ять випадків фенотипічної стійкості до невірапіну; значення IC50 у трьох з них підвищилися в 5-6,5 разів, а у двох – більш ніж в 100 разів. Через 24 тижні всі ізоляти, які вдалося виділити у пацієнтів, які отримували невірапін, були резистентні до цього препарату. Через 30-60 тижнів подібні ізоляти були у 18/21 (86%) пацієнтів. Супресія вірусу нижче за межу його виявлення була досягнута у 16 пацієнтів (<20 копій/мл - у 14, <400 копій/мл - у 2). При використанні допущення про те, що супресія нижче <20 копій/мл указує на чутливість вірусу до препарату, було встановлено (шляхом безпосередньої або непрямой оцінки), що чутливість до цього препарату зберігалася у 45% (17/38) пацієнтів. Всі пацієнти, які отримували невірапін + зидовудин та ті що тестувалися на наявність фенотипічної резистентності, через шість місяців були стійкі до невірапіну. За весь період спостереження

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

11.12.2017

Кочубей М.С.

встановлений один випадок стійкості до диданозину. Резистентність до зидовудину виникала частіше через 30-60 тижнів, особливо у пацієнтів, що отримували подвійну комбіновану терапію. Грунтуючись на даних про збільшення IC50, було встановлено, що стійкість до ZDV виникає, мабуть, рідше у пацієнтів, які отримували невірапін + зидовудин + диданозин, чим у пацієнтів інших лікувальних груп. Відносно стійкості до Невірапіну було показано, що всі отримані ізоляти мали, як мінімум, одну мутацію, пов'язану з резистентністю. Найчастіше одиничним змінам піддавалися K103N і Y181C. Таким чином, застосування високоактивних режимів лікарської терапії супроводжується уповільненням розвитку стійкості до антиретровірусних засобів. Генотипи, що корелюють з фенотипічною стійкістю до невірапіну, ідентифіковані у 12 ізолятів, виділених з плазми пацієнтів, що отримували потрійну терапію. Ці дані, отримані в дослідженні INCAS, показують, що застосування високоактивних режимів лікарської терапії супроводжується уповільненням розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів.

Клінічна значущість фенотипічних та генотипічних змін, пов'язаних з використанням невірапіну не встановлена. При використанні невірапіна в комбінації з декількома іншими ННІЗТ час виникнення стійкості до невірапіну *in vitro*, не змінювалося.

Перехресна стійкість.

У дослідженнях *in vitro* встановлена швидка поява штамів ВІЧ, що володіють перехресною стійкістю до ННІЗТ. Дані про перехресну стійкість між представником ННІЗТ невірапіном і нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази дуже обмежені.

У дослідженнях *in vitro* показано, що стійкі до зидовудину ізоляти, отримані у чотирьох пацієнтів, зберігали чутливість до невірапіну, що і стійкі до невірапіну ізоляти, отримані у шести пацієнтів, були чутливі до зидовудину та диданозину. Перехресна стійкість між невірапіном і інгібіторами протеази ВІЧ маловірогідна внаслідок відмінностей ферментів-«мішеней».

Перехресна резистентність серед зареєстрованих до теперішнього часу ННІЗТ широко поширена. Ряд генотипічних досліджень свідчить про те, що у разі неефективності якого-небудь ННІЗТ у більшості цих пацієнтів виявляються штами вірусів, що характеризуються перехресною стійкістю до іншого препарату з цієї групи. Дані, що існують в даний час указують на недоцільність послідовного застосування різних ННІЗТ.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Фармакодинамічні властивості.

Вплив невірапіну вивчали при лікуванні наївних та пацієнтів, які раніше отримували антиретровірусне лікування.

Результатами дослідження тривалої терапії невірапіном + зидовудином + диданозином у порівнянні з зидовудином + диданозином у 398 хворих, ВІЛ-інфікованих (середній вихідний рівень $153 \text{ CD4} +$ клітини/ мм^3 ; РНК плазми ВІЧ-1 $4,59 \log_{10}$ копій/мл), які отримували щонайменше 6 місяців НІЗТ до початку дослідження (в середньому 115 тижнів). Ці пацієнти продемонстрували значне поліпшення після потрійної антиретровірусної терапії, у порівнянні з пацієнтами, які отримували два лікарські засоби впродовж одного року, як у кількості вірусної РНК, так і у кількості $\text{CD4} +$.

Тривалість відповіді протягом щонайменше одного року була задокументована в дослідженні (INCAS) для групи, яку лікували невіра пі н + зидовудин + диданозин, у порівнянні з зидовудином + диданозином або невірапіном + зидовудином. У 151 пацієнтів з кількістю клітин $\text{CD4} + 200\text{-}600$ клітин / мм^3 (середній рівень 376 клітини/ мм^3) та середня базова концентрація РНК ВІЛ-1 в плазмі крові на рівні $4,41 \log_{10}$ копій/мл ($25,704$ копій/мл). Пацієнти приймали невірапін по 200 мг один раз на добу протягом двох тижнів, потім по 200 мг двічі на день або плацебо; зидовудин – 200 мг, три рази на день; диданозин, 125 або 200 мг двічі на день (в залежності від ваги).

Інші дослідження охоплювали вивчення впливу невірапіну в комбінації з такими антиретровірусними препаратами, як наприклад: заліцитабін, ставудин, ламівудин, індинавір, ритонавір, нелфінавір, саквінавір або лопінавір. Даних про нові та проблеми з безпекою для цих комбінацій не виявлені.

У ході дослідження проводилася оцінка співвідношення польза/ризик застосування лікарських засобів у комбінаціях у пацієнтів, які не мають стійкості до інгібіторів протеаз.

Резистентність при перинатальній трансмісії.

У двох дослідження оцінювали ефективність невірапіну для попередження вертикальної передачі інфекції ВІЛ-1 від матері до дитини. Лише матері отримували антиретровірусну терапію під час цих досліджень.

У іншому клінічному дослідженні, проведеному у Південній Африці, пари мати-новонароджений були рандомізовані на дві групи – 1 група, мати: 200 мг невірапіну на

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.



початку пологів та 200 мг невірапіну через 24-48 годин; немовлята: 6 мг/кг невірапіну через 24-48 годин) або 2 група, мати: 600 мг зидовудину на початку пологів та 300 мг кожні 3 години під час пологів, потім 7 днів 300 мг зидовудину та 150 мг ламівудину; немовлята: 12 мг/кг зидовудину та 6 мг/кг впродовж 7 днів (при масі немовляти < 2 кг, 4 мг/кг зидовудину та 2 мг/кг впродовж 7 днів. Між першою та другою групою через 6-8 тижнів не виявлено суттєвої різниці у частоті передачі ВІЛ-інфекції, 5,7% (n=652) та 3,6 (n=649) відповідно. Більший ризик передачі інфекції був у тих випадках, коли лікарські засоби застосовувалися в період менший чим 2 години до початку пологів. У дослідженні SAINЕ 68% матерів, які не отримували невірапін, були виявлені резистентні штами приблизно через 4 тижні після пологів.

Ризик розвитку гепатотоксичності для матері та дитини існує у випадку коли невірапін приймають у якості монотерапії.

У закритому рандомізованому дослідженні, жінки приймали невірапін впродовж усієї вагітності, не було виявлено зменшення частоти передачі ВІЛ-інфекції, у порівнянні з дослідженнями у яких застосовували невірапін одноразово перед пологами. В цьому дослідженні ризик передачі був теж досить низьким 1,3% в групі, яка отримувала невірапін, та 1,4% у групі плацебо. Було зафіксовано, що рівень середньої базової концентрації РНК не впливає на частоту передачі інфекції. У 15% з 395 жінок розвинулась резистентність до невірапіну через 6 тижнів після пологів.

Фармакокінетичні властивості.

Фармакокінетика у дорослих. Невірапін легко всмоктується (> 90 %) після перорального прийому у здорових людей і у дорослих, інфікованих ВІЧ-1. Абсолютна біодоступність у здорових після прийому разової дози складала $93 \pm 9\%$ (середнє значення) для таблетки 50 міліграм та $91 \pm 8\%$ для розчину. Пікова концентрація невірапіна в плазмі крові $2 \pm 0,4$ мкг/мл (7,5 мкМ) досягається через 4 години після прийому разової дози 200 мг. Після багаторазового прийому пікова концентрація невірапіна в межах доз від 200 до 400 мг/добу зростає лінійно. Дані представлені в літературі стосовно 20 ВІЛ-інфікований пацієнтів свідчать про досягнення стабільного стану концентрації C_{\max} 5,74 мкг/мл, C_{\min} 3,73 мкг/мл (3,20-5,08) та AUC 109,0 мкг/мл/година (96,0-143,5) при застосуванні 200 мг

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

11.12.2017

Кочубей М.С.

невірапіну. Найбільш вірогідно, що при постійній концентрації більш ніж 3,5 мкг/мл досягається стійкий терапевтичний ефект.

Розчин для перорального застосування та таблетки мають такі ж самі фармакокінетичні показники у взаємозамінних дозах.

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

Невірапін є ліпофільним і по суті неіонізований при фізіологічному рівні рН. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу ($V_{d_{ss}}$) невірапіну становив $1,21 \pm 0,09$ л/кг, що свідчить про те, що невірапін добре всмоктується. Невірапін легко проникає через плаценту і опиняється в грудному молоці. Близько 60 % невірапіна зв'язується з білками плазми крові в діапазоні плазмової концентрації від 1 до 10 мкг/мл. Концентрація невірапіна в спинномозковій рідині людини складала 45 % від його концентрації в плазмі крові. Це відношення приблизно дорівнює частинці, яка не зв'язується з білками плазми крові.

Невірапін біотрансформується через окислювальний метаболізм за участю цитохрому P450 до декількох метаболітів, що гідроксильюється. Дослідження *in vitro* мікросом печінки людини дають підстави допускати, що окислювальний метаболізм невірапіну здійснюється безпосередньо ізоферментами цитохрому P450 з ряду CYP3A, хоча інші ізоферменти можуть грати додаткову роль.

При прийомі невірапіну в дозі 200 мг двічі на добу та при застосуванні одноразової дози 50 мг ^{14}C -Невірапін радіоактивно позначений ($91,4 \pm 10,5$ % стандартної дози) невірапін виводиться переважно з сечею ($81,3 \pm 11,1$ %), а незначна частина – з фекаліями ($10,1 \pm 1,5$ %).

Понад 80 % радіоактивно позначеного невірапіну в сечі складають глюкуронідні з'єднання гідроксильних метаболітів. Таким чином, метаболізм цитохрому P450, кон'югація глюкуроніду та екскреція глюкуронізованих метаболітів є основним способом біотрансформації і виведення невірапіну у людей. Тільки невелика частка <5 % радіоактивно позначеного невірапіну, що відповідає <3 % від звичайної дози виводиться в незмінному стані. Екскреція нирками відіграє незначну ролу у виведенні невірапіну.

Невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому P 450 печінки. В міру продовження лікування при дозі 200-400 мг/добу протягом 2-4 тижнів фармакокінетика

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.



характеризується приблизно 1,5-2-разовим збільшенням видимого кліренсу невірапіну порівняно з одноразовим прийомом.

Аутоіндукція також приводить до відповідного скорочення періоду напіврозпаду невірапіну в плазмі крові близько 45 годин при разовій дозі і близько 25-30 годин після багаторазових доз 200-400 мг/діб.

Недостатність функції нирок. Фармакокінетику невірапіну після прийому одноразової дози порівнювали у 23 пацієнтів з легкою (50 ККр <80 мл / хв), або помірною (30 ККр <80 мл / хв) нирковою дисфункцією або тяжкою формою, яка вимагає діалізу, порушення функції нирок та у пацієнтів з нормальною (ККр > 80 мл / хв). Ниркова недостатність (незначна, помірна і важка) не приводить до будь-яких достовірних змін фармакокінетики невірапіну. Проте у пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності, яка вимагає діалізу, протягом тижневого періоду експозиції відмічалось скорочення площі під фармакокінетичною кривою (далі – АUC) невірапіну на 43,5 %. Також мало місце накопичення в 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 200 мл/хв не потребують корекції дози невірапіну.

Недостатність функції печінки. Було проведено дослідження із застосуванням стандартного дозування, в якому порівнювали 10 пацієнтів з легкою та помірною дисфункцією печінки, по Чайлд-п'ю ≤ 7 . Це дослідження засвідчило, що такі пацієнти не потребують корекції дози. У випадку з пацієнтами з дисфункцією печінки, по Чайлд-п'ю від 8 та асцитом можуть мати ризик накопичення невірапіну в системному кровообігу.

Хоча у жінок нижче кліренс невірапіну, чим у чоловіків, не спостерігалось жодних значних гендерних відмінностей у концентраціях плазми невірапіну після одноразової дози. Фармакокінетика невірапіну у ВІЛ-інфікованих дорослих, не змінюється з віком (діапазон 19-68 років) або раси (чорний, латиноамериканський чи азіатський). Невірапін спеціально не досліджувався при застосуванні пацієнтами старше 65 років.

Фармакокінетика у дітей. Фармакокінетичні дані невірапіну були отримані з двох великих джерел: педіатричного дослідження за участю 9 ВІЧ-1-позитивних пацієнтів у віці від 9 місяців до 1, яким призначали одноразову дозу невірапіну (7,5 мг, 30 мг або 120 мг на м²,

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

n=3) пероральної суспензії. Було встановлено, що AUC та пікова концентрація збільшується пропорційно збільшенню дози.

Під час другого дослідження пероральна суспензія або таблетки невірапін були призначені у дозах від 240 до 400 мг/м²/доба в якості монотерапії або в комбінації із зидовудином або зидовудин+діданозин за участі 37 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з наступною демографією: чоловіча стать (54%), расові меншини (73%), медіанний вік 11 місяців (діапазон: від 2 місяців до 15 років). Ці пацієнти отримували 120мг/м²/доба протягом приблизно 4 тижнів, а потім 120 мг/м²/двічі на добу (пацієнти > 9 років) або 200 мг/м²/двічі на добу (пацієнти ≤ 9 років). Кліренс невірапіну досягав максимальних значень у віці від 1 до 2 років, а потім зменшувалося із збільшенням віку. Очевидний кліренс невірапіну з урахуванням ваги тіла був приблизно вдвічі більшим у дітей у віці до 8 років у порівнянні з дорослими. Період напіввиведення невірапіну для досліджуваної групи в цілому склав 25,9 ± 9,6 годин. При довготривалому застосуванні препарату середні період напіввиведення Невірапіну змінився з віком наступним чином: від 2 місяців до 1 року (32 години), від 1 до 4 років (21 годину), від 4 до 8 років (18 годин), більше ніж 8 років (28 годин).

Доклінічні дані щодо безпеки

Доклінічні дані не виявили жодної особливої небезпеки для людини, крім тих, що спостерігалися в клінічних дослідженнях на основі традиційних досліджень безпеки, фармакології, токсичності повторюваної дози та генотоксичності. У дослідженнях з репродуктивної токсикології показано порушення фертильності у щурів. У дослідженнях канцерогенності невірапін індукує зростання пухлин печінки у щурів та мишей. Ці дані для щурів, швидше за все, пов'язані з тим, що невірапін є сильним індуктором печінкових ферментів, а не через генотоксичний дію. Механізм дії на пухлини у мишей ще не з'ясовано, тому їх відповідність стосовно людини залишається не визначеною.

Термін придатності.

60 місяців

Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

При температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці.

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

11.12.2017 *Кочубей М.С.*

Тип та вміст первинної упаковки.

Пластиковий контейнер № 60.

Посилання:

1. КХЛЗ таблеток Вірамун 200 мг (Boehringer Ingelheim, Великобританія)
2. КХЛЗ таблеток Вірамун 200 мг (Boehringer Ingelheim, США).
3. Лікарський довідник, 60-е Ред., Ст. № 903 - 909.

Виробник:

F4, F12, М.І.Д.К. Малєгаон, Сіннар, Нашик – 422 113, Махараштра, Індія

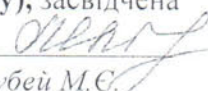
Макетується:

Матрікс – підрозділ компанії Мілан Лабораторієс Лімітед.

Липень 2012 р

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

11.12.2017


Кочубей М.С.

Невірапін 200 мг, таблетки

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16541/01/01

Від 28.12.17

**Інформація про застосування лікарського засобу (КХЛЗ)
для виробничої ділянки розташованої за адресою:**

*Плот № Н-12 та Н-13, МІДК, Валудж Індастріал Ареа,
Аурангабад- 431 136, Махараштра, Індія*

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від
імені Заявника

До реєстраційного посвідчення
№ _____

Від _____

**Nevirapine Tablets USP
200mg**

Label claim

Each tablet contains
Nevirapine USP 200mg

List of Excipients: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Povidone (K 30), Sodium starch glycolate, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate.

Therapeutic indications

Nevirapine is indicated as part of combination therapy for the antiviral treatment of HIV-1 infected patients with advanced or progressive immunodeficiency.

Most of the experience with Nevirapine is in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). There is at present insufficient data on the efficacy of subsequent use of triple combination including protease inhibitors (PIs) after Nevirapine therapy.

Posology and method of administration

Nevirapine should be administered by physicians who are experienced in the treatment of HIV infection.

Patients over the age of 16 years: The recommended dose of Nevirapine is one 200 mg tablet daily for the first 14 days (this lead-in period should be used because it 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 to which the patient has not been previously exposed. Resistant virus emerges rapidly and uniformly when Nevirapine is administered as monotherapy; therefore Nevirapine should always be administered in combination therapy. For concomitantly administered antiretroviral therapy, the recommended dosage and monitoring should be followed.

Pediatric (adolescent) patients: Nevirapine 200 mg tablets, following the dosing schedule described above, are suitable for larger children, particularly adolescents, below the age of 16 who weigh 50 kg or more. An oral suspension dosage form, which can be dosed according to body weight, is available for children in this age group weighing less than 50 kg.

Dose management considerations

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Clinical chemistry tests, which include liver function tests, should be performed prior to initiating Nevirapine therapy and at appropriate intervals during therapy.

Patients experiencing rash during the 14-day lead-in period of 200 mg/day should not have their Nevirapine dose increased until the rash has resolved. The isolated rash should be closely monitored.

Patients who interrupt Nevirapine dosing for more than 7 days should restart the recommended lead-in dosing, using one 200 mg tablet daily for the first 14 days followed by one 200 mg tablet twice daily.

Contraindications

Hypersensitivity to Nevirapine or to any of the excipients.

Nevirapine should not be readministered to patients who have required permanent discontinuation for severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis due to Nevirapine.

Nevirapine should not be used in patients with severe hepatic impairment or pre-treatment ASAT or ALAT > 5 ULN until baseline ASAT/ALAT are stabilised < 5 ULN.

Nevirapine should not be readministered in patients who previously had ASAT or ALAT > 5 ULN during Nevirapine therapy and had recurrence of liver function abnormalities upon readministration.

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.

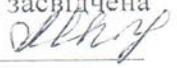
The available pharmacokinetic data suggest that the concomitant use of rifampicin and Nevirapine is not recommended.

Special warning and precautions for use

On the basis of pharmacodynamic data Nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral agents.

Lactose intolerance: The formulation contains 464 mg lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption, should not take this medicine.

Cutaneous reactions: Severe and life-threatening skin reactions, including fatal cases, have occurred in patients treated with Nevirapine mainly during the first 6 weeks of therapy. These have included cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity reactions characterised by rash, constitutional findings and visceral involvement. Patients should be intensively monitored during the first 18 weeks of treatment. Patients should be closely monitored if an isolated rash occurs. Nevirapine must be permanently discontinued in

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

any patient experiencing 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), including Stevens-Johnson syndrome, or toxic epidermal necrolysis. Nevirapine must be permanently discontinued in any patient experiencing hypersensitivity reaction (characterised by rash with constitutional symptoms, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction).

Nevirapine administration above the recommended dose might increase the frequency and seriousness of skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Concomitant prednisone use (40 mg/day for the first 14 days of Nevirapine administration) has been shown not to decrease the incidence of Nevirapine-associated rash, and may be associated with an increase in incidence and severity of rash during the first 6 weeks of Nevirapine therapy.

Some risk factors for developing serious cutaneous reactions have been identified, they include failure to follow the initial dosing of 200 mg daily during the lead-in period and a long delay between the initial symptoms and medical consultation. Women appear to be at higher risk than men 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 promptly notify their physician of any rash and avoid delay between the initial symptoms and medical consultation. The majority of rashes associated with Nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Therefore, patients should be monitored carefully for the appearance of rash during this period. Patients should be instructed that dose escalation is not to occur if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves.

Any patient experiencing 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 medication 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 (ASAT or ALAT > 5 ULN) should be permanently discontinued from 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 should be permanently stopped and not be re-introduced.

Hepatic reactions: Severe and life-threatening hepatotoxicity, including fatal fulminant hepatitis, has occurred in patients treated with Nevirapine. The first 18 weeks of treatment is a critical period which requires close monitoring. The risk of hepatic events is greatest in the first 6 weeks of therapy.

However the risk continues past this period and monitoring should continue at frequent intervals throughout treatment.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Increased ASAT or ALAT levels ≥ 2.5 ULN and/or co-infection with hepatitis B and/or C at the start of antiretroviral therapy is associated with greater risk of hepatic adverse reactions during antiretroviral therapy in general, including Nevirapine containing regimens.

Female gender and patients with higher CD4 counts are at increased risk of hepatic adverse events.

Women have a three fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events (5.8% versus 2.2%), and patients with higher CD4 counts at initiation of Nevirapine therapy are at higher risk for symptomatic hepatic events with Nevirapine. In a retrospective review, women with CD4 counts >250 cells/mm³ had a 12 fold higher risk of symptomatic hepatic adverse events compared to women with CD4 counts <250 cells/mm³ (11.0% versus 0.9%). An increased risk was observed in men with CD4 counts > 400 cells/mm³ (6.3% versus 1.2 % for men with CD4 counts <400 cells/mm³).

Patients should be informed that hepatic reactions are a major toxicity of Nevirapine requiring close monitoring during the first 18 weeks. They should be informed that occurrence of symptoms suggestive of hepatitis should lead them to discontinue Nevirapine and immediately seek medical evaluation, which should include liver function tests.

Liver monitoring: Abnormal liver function tests have been reported with Nevirapine, some in the first few weeks of therapy.

Asymptomatic elevations of liver enzymes are frequently described and are not necessarily a contraindication to use Nevirapine. Asymptomatic GGT elevations are not a contraindication to continue therapy.

Monitoring of hepatic tests should be done every two weeks during the first 2 months of treatment, at the 3rd month and then regularly thereafter. Liver test monitoring should be performed if the patient experiences signs or symptoms suggestive of hepatitis and/or hypersensitivity.

If ASAT or ALAT ≥ 2.5 ULN before or during treatment, then liver tests should be monitored more frequently during regular clinic visits. Nevirapine should not be administered to patients with pre-treatment ASAT or ALAT > 5 ULN until baseline ASAT/ALAT are stabilised < 5 ULN.

Physicians and patients should be vigilant for prodromal signs or findings 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 ASAT or ALAT increase to > 5 ULN during treatment, Nevirapine should be immediately stopped. If ASAT and ALAT 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, it may be possible to reintroduce Nevirapine, on a case by case basis, at the starting dosage regimen of 200 mg/day for 14 days followed by 400 mg/day. In these cases, more frequent liver monitoring is required. If liver function abnormalities recur, Nevirapine should be permanently discontinued.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

If clinical hepatitis occurs, characterised by anorexia, nausea, vomiting, icterus AND laboratory findings (such as moderate or severe liver function test abnormalities (excluding GGT), Nevirapine must be permanently stopped. Nevirapine should not be readministered to patients who have required permanent discontinuation for clinical hepatitis due to Nevirapine.

Liver disease: The safety and efficacy of Nevirapine has not been established in patients with significant underlying liver disorders. NEVIRAPINE is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse events. In the case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Patients with pre-existing liver dysfunction including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Post-exposure-prophylaxis: Serious hepatotoxicity, including liver failure requiring transplantation, has been reported in HIV-uninfected individuals receiving multiple doses of Nevirapine in the setting of post-exposure-prophylaxis (PEP), an unapproved use. The use of Nevirapine has not been evaluated within a specific study on PEP, especially in term of treatment duration and therefore, is strongly discouraged.

Other warnings

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

The long-term effects of Nevirapine are unknown at this time. Combination therapy with Nevirapine has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contaminated blood.

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 connection between visceral lipomatosis and PIs and lipoatrophy and NRTIs has been hypothesised. 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.

Nevirapine may interact with some medicinal products; therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other medications.

Oral contraceptives and other hormonal methods of birth control should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine, since Nevirapine might lower the plasma

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 Кочубей М.Є.

45

concentrations of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g., condoms) is recommended. Additionally, when oral contraceptives are used for hormonal regulation during administration of Nevirapine the therapeutic effect should be monitored.

Pharmacokinetic results suggest caution should be exercised when Nevirapine is administered to patients with moderate hepatic dysfunction and should not be administered in patients with severe hepatic dysfunction. Overall, the results suggest that patients with mild to moderate hepatic dysfunction, defined as Child-Pugh Classification Score ≤ 7 , do not require an adjustment in Nevirapine dosing. In patients with renal dysfunction, who are undergoing dialysis, pharmacokinetic results suggest that supplementing Nevirapine therapy with an additional 200 mg dose of Nevirapine following each dialysis treatment would help offset the effects of dialysis on Nevirapine clearance. Otherwise patients with $CL_{cr} \geq 20$ ml/min do not require an adjustment in Nevirapine dosing.

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Interaction with other FPPs and other forms of interaction

NRTIs: No dosage adjustments are required when Nevirapine is taken in combination with zidovudine, didanosine, or zalcitabine. When the zidovudine data were pooled from two studies (n = 33) in which HIV-1 infected patients received Nevirapine 400 mg/day either alone or in combination with 200-300 mg/day didanosine or 0.375 to 0.75 mg/day zalcitabine on a background of zidovudine therapy, Nevirapine produced a non-significant decline of 13 % in zidovudine area under the curve (AUC) and a non-significant increase of 5.8 % in zidovudine C_{max} . In a subset of patients (n = 6) who were administered Nevirapine 400 mg/day and didanosine on a background of zidovudine therapy, Nevirapine produced a significant decline of 32 % in zidovudine AUC and a non-significant decline of 27 % in zidovudine C_{max} . Paired data suggest that zidovudine had no effect on the pharmacokinetics of Nevirapine. In one crossover study, Nevirapine had no effect on the steady-state pharmacokinetics of either didanosine (n = 18) or zalcitabine (n = 6).

Results from a 36 day study in HIV infected patients (n = 25) administered Nevirapine, nelfinavir (750 mg t.i.d.) and stavudine (30-40 mg b.i.d.) showed no statistically significant changes in the AUC or C_{max} of stavudine. Furthermore, a population pharmacokinetic study of 90 patients assigned to receive lamivudine with Nevirapine or placebo revealed no changes to lamivudine apparent clearance and volume of distribution, suggesting no induction effect of Nevirapine on lamivudine clearance.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 Кочубей М.Є.

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): Results from a clinical trial (n=14) showed that steady-state pharmacokinetic parameters of Nevirapine were not affected by co-administration of efavirenz. However, drug levels of efavirenz were significantly reduced in the presence of Nevirapine. The AUC of efavirenz decreased by 22% and the C_{min} by 36%. When co-administered with Nevirapine a dose increase of efavirenz to 800mg once daily may be warranted.

PIs: Nevirapine is a mild to moderate inducer of the hepatic enzyme CYP3A; therefore, it is possible that co-administration with PIs (also metabolised by CYP3A) may result in an alteration in the plasma concentration of either agent.

Results from a clinical trial (n = 31) with HIV infected patients administered Nevirapine and saquinavir (hard gelatin capsules; 600 mg t.i.d.) indicated that their co-administration leads to a mean reduction of 24 % (p = 0.041) in saquinavir AUC and no significant change in Nevirapine plasma levels. The reduction in saquinavir levels due to this interaction may further reduce the marginal plasma levels of saquinavir which are achieved with the hard gelatin capsule formulation.

Another study (n=20) evaluated once daily dosing of saquinavir soft gel capsule (sgc) with a 100 mg dose of ritonavir. All patients concomitantly received Nevirapine. The study showed that the combination of saquinavir sgc and 100 mg of ritonavir had no measurable effect on the pharmacokinetic parameters of Nevirapine, compared to historical controls. The effect of Nevirapine on the pharmacokinetics of saquinavir sgc in the presence of 100 mg of ritonavir, was modest and clinically insignificant.

Results from a clinical trial (n = 25) with HIV infected patients administered Nevirapine and indinavir (800 mg q8h) indicated that their co-administration leads to a 28 % mean decrease (p < 0.01) in indinavir AUC and no significant change in Nevirapine plasma levels. No definitive clinical conclusions have been reached regarding the potential impact of co-administration of Nevirapine and indinavir. A dose increase of indinavir to 1000 mg q8h should be considered when indinavir is given with Nevirapine 200 mg b.i.d.; however, there are no data currently available to establish that the short term or long term antiviral activity of indinavir 1000 mg q8h with Nevirapine 200 mg b.i.d. will differ from that of indinavir 800 mg q8h with Nevirapine 200 mg b.i.d.

Results from a clinical trial (n = 25) with HIV infected patients administered Nevirapine and ritonavir (600 mg b.i.d. [using a gradual dose escalation regimen]) indicated that their co administration leads to no significant change in ritonavir or Nevirapine plasma levels.

Results from a 36 day study in HIV infected patients (n = 25) administered Nevirapine, nelfinavir (750 mg t.i.d.) and stavudine (30-40 mg b.i.d.) showed no statistically significant changes in nelfinavir pharmacokinetic parameters after the addition of Nevirapine (AUC + 4 %, C_{max} + 14 % and C_{min} - 2 %). Compared to historical controls Nevirapine levels appeared to be unchanged.

There were no increased safety concerns noted with the co administration of Nevirapine with any of these PIs when used in combination.

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

11.12.2017


Кочубей М.Є.

In HIV positive adults, Nevirapine used in combination with lopinavir/ritonavir 400/100 mg (3 capsules) twice daily has been reported to result in a decline in the lopinavir AUC of 27% compared with historical data. Although the clinical relevance of this observation has not been fully established, an increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg (4 capsules) twice daily with food is recommended in combination with Nevirapine.

Results from a pharmacokinetic study in paediatric patients were consistent with the findings in adults. During Nevirapine co-administration, lopinavir AUC decreased by 22% (AUC ratio 0.78; 0.56-1.09) and lopinavir C_{min} by 55% (C_{min} ratio 0.45; 0.25-0.82). For children, increase of the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m² should be considered when used in combination with Nevirapine, particularly for patients in whom reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.

Ketoconazole: In one study, administration of Nevirapine 200 mg b.i.d. with ketoconazole 400 mg q.d. resulted in a significant reduction (63 % median reduction in ketoconazole AUC and a 40 % median reduction in ketoconazole C_{max}). In the same study, ketoconazole administration resulted in a 15-28 % increase in the plasma levels of Nevirapine compared to historical controls. Ketoconazole and Nevirapine should not be given concomitantly. The effects of Nevirapine on itraconazole are not known.

Fluconazole: Co-administration of fluconazole and Nevirapine resulted in approximately 100% increase in Nevirapine exposure compared with historical data where Nevirapine was administered alone. Because of the risk of increased exposure to Nevirapine, caution should be exercised if the medicinal products are given concomitantly and patients should be monitored closely. There was no clinically relevant effect of Nevirapine on fluconazole.

Oral Contraceptives: As oral contraceptives should not be used as the sole method of contraception in HIV infected patients, other means of contraception (such as barrier methods) are recommended in patients being treated with Nevirapine. Furthermore a pharmacokinetic interaction has been identified. Nevirapine 200 mg b.i.d. was co-administered with a single dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol (EE) 0.035mg and norethindrone (NET) 1.0 mg. Compared to plasma concentrations observed prior to Nevirapine administration, the median AUC for 17 α -EE was significantly decreased by 29% after 28 days of Nevirapine dosing. There was a significant reduction in EE mean resident time and half-life. There was a significant reduction (18%) in median AUC for NET, without changes in mean resident time or half-life. The magnitude of the effect suggests that the dose of the oral contraceptive should be adjusted to allow adequate treatment for indications other than contraception (e.g., endometriosis), if used with Nevirapine.

Other medicinal products metabolised by CYP3A: Nevirapine is an inducer of CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction occurring within 2-4 weeks of initiating multiple-dose therapy. Based on the known metabolism of methadone, Nevirapine may decrease plasma concentrations of methadone by increasing its hepatic metabolism. Narcotic withdrawal syndrome has been reported in patients treated with Nevirapine and methadone concomitantly. Methadone-maintained patients beginning Nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Other compounds that are substrates of *CYP3A* and *CYP2B6* may have decreased plasma concentrations when co-administered with Nevirapine. Therefore, careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450 metabolised medicinal products is recommended when taken in combination with Nevirapine.

CYP isoenzyme inhibitors: The results of a Nevirapine-clarithromycin interaction study (n = 18) resulted in a significant reduction in clarithromycin AUC (30 %) and C_{max} (- 21 %) but a significant increase in the AUC (58 %) and C_{max} (62 %) of the active metabolite 14-OH clarithromycin. There was a significant increase in the Nevirapine C_{min} (28 %) and a non-significant increase in Nevirapine AUC (26 %) and C_{max} (24 %). These results would suggest that no dose adjustment is necessary for either clarithromycin and Nevirapine when the two medicinal products are co-administered. Close monitoring of hepatic abnormalities and activity against *Mycobacterium avium* - intracellular complex (MAC) is nevertheless recommended.

Monitoring of steady-state Nevirapine trough plasma concentrations in patients who received long-term Nevirapine treatment revealed that Nevirapine trough concentrations were elevated in patients who received cimetidine (+ 7 %, n = 13).

CYP isoenzyme inducers: An open-label study (n = 14) to determine the effects of Nevirapine on the steady state pharmacokinetics of rifampicin resulted in no significant change in rifampicin C_{max} and AUC. In contrast, rifampicin produced a significant lowering of Nevirapine AUC (- 58 %), C_{max} (- 50 %) and C_{min} (- 68 %) compared to historical data.

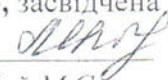
The available pharmacokinetic data suggest that the concomitant use of rifampicin and Nevirapine is not recommended. Therefore, these medicinal products should not be used in combination. Physicians needing to treat patients co-infected with tuberculosis and using a Nevirapine containing regimen may consider use of rifabutin instead. Rifabutin and Nevirapine can be administered concurrently without dose adjustments (see below). Alternatively physicians may consider switching to a triple NRTI combination for a variable period of time, depending on the tuberculosis treatment regimen.

In a pharmacokinetic study the concomitant administration of Nevirapine with rifabutin resulted in a non-significant 12 % (median) increase in the steady-state AUC, a non-significant 3% decrease in C_{minss} and a significant 20 % increase in the C_{maxss} . Non-significant changes were found on 25-O-desacetyl-rifabutin (rifabutin active metabolite) AUC, C_{minss} or C_{maxss} . A statistically significant increase in the apparent clearance of Nevirapine (9 %) compared to historical pharmacokinetic data was reported. This study suggests that there is no clinically relevant interaction between Nevirapine and rifabutin. Therefore, the two drugs can be administered concurrently without dose adjustments provided that a careful monitoring of the adverse reactions is performed.

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. The net effect of the interaction may change during the first weeks of co-administration or upon discontinuation of Nevirapine, and close monitoring of anticoagulation levels is therefore warranted.

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

11.12.2017


Кочубей М.С.

Hypericum perforatum: Serum levels of Nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St John's Wort (*Hypericum perforatum*). This is due to induction of drug metabolism enzymes and/or transport proteins by St John's Wort. Herbal preparations containing St John's Wort should therefore not be combined with Nevirapine. If patient is already taking St John's Wort check Nevirapine and if possible viral levels and stop St John's Wort. Nevirapine levels may increase on stopping St John's Wort. The dose of Nevirapine may need adjusting. The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St John's Wort.

Other information: Studies using human liver microsomes indicated that the formation of Nevirapine hydroxylated metabolites was not affected by the presence of dapsonе, rifabutin, rifampicin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole and erythromycin significantly inhibited the formation of Nevirapine hydroxylated metabolites.

Pregnancy and lactation

Pregnancy: No observable teratogenicity was detected in reproductive studies performed in pregnant rats and rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore Nevirapine should only be used during pregnancy if the expected benefit justifies the possible risk to the child and caution should be exercised when prescribing Nevirapine to pregnant women.

Lactation: Results from a pharmacokinetic study of 10 HIV-1 infected pregnant women who were administered a single oral dose of 100 or 200 mg Nevirapine at a median of 5.8 hours before delivery, have shown that Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

It is recommended that HIV-infected mothers do not breast-feed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV and that mothers should discontinue nursing if they are receiving Nevirapine.

Effects on ability to drive and use machines

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

Undesirable effects

The most frequently reported adverse events related to Nevirapine therapy, across all clinical trials, were rash, nausea, fatigue, fever, headache, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and myalgia.

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

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

The following adverse events which may be causally related to the administration of Nevirapine have been reported. The frequencies estimated are based on pooled clinical trial data for events considered related to Nevirapine treatment:

Frequency classes: very common (>1/10); common (>1/100, <1/10); uncommon (>1/1,000, <1/100); rare (>1/10,000, <1/1,000); very rare (<1/10,000)

Blood and lymphatic system disorders

Rare: Granulocytopenia, Anaemia

Immune system disorders

Common: Allergic reactions

Rare: Hypersensitivity (syndrome), anaphylaxis

Nervous system disorders

Common: Headache

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea

Uncommon: Vomiting, Abdominal pain

Rare: Diarrhoea

Hepato-biliary disorders

Common: Hepatitis (1.2 %), liver function tests abnormal uncommon jaundice

Rare: Liver failure / fulminant hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash (9 %)

Uncommon: Stevens Johnson syndrome (0.3 %), Urticaria

Rare: Toxic epidermal necrolysis, Angio-oedema

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Uncommon: Myalgia

Rare: Arthralgia

General disorders and administration site conditions

Uncommon: Fatigue, Fever

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia.

The following events have also been reported when Nevirapine has been used in combination with other anti-retroviral agents: pancreatitis, peripheral neuropathy and thrombocytopaenia. These events are commonly associated with other antiretroviral agents and may be expected to occur when Nevirapine is used in combination with other agents; however it is unlikely that these events are due to Nevirapine treatment. Hepatic-renal failure syndromes have been rarely reported.

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise.

Skin and subcutaneous tissues

The most common clinical toxicity of Nevirapine is rash, with Nevirapine attributable rash occurring in 9 % of patients in combination regimens in controlled studies. In these clinical trials 24 % of patients treated with a Nevirapine containing regimen experienced rash compared with 15 % of patients treated in control groups. Severe rash occurred in 1.7 % of Nevirapine treated patients compared with 0.2 % of patients treated in the control groups.

Rashes are usually mild to moderate, maculopapular erythematous cutaneous eruptions, with or without pruritus, located on the trunk, face and extremities. Allergic reactions (anaphylaxis, angioedema and urticaria) have been reported. Rashes occur alone or in the context of hypersensitivity reactions, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction.

Severe and life-threatening skin reactions have occurred in patients treated with Nevirapine, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). Fatal cases of SJS, TEN and hypersensitivity reactions have been reported. The majority of severe rashes occurred within the first 6 weeks of treatment and some required hospitalisation, with one patient requiring surgical intervention.

Hepato-biliary

The most frequently observed laboratory test abnormalities are elevations in liver function tests (LFTs), including ALAT, ASAT, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. Cases of jaundice have been reported. Cases of hepatitis (severe and life-threatening hepatotoxicity, including fatal fulminant hepatitis) have been reported in patients treated with Nevirapine. In a large clinical trial, the risk of a serious hepatic event among 1121 patients receiving Nevirapine for a median duration of greater than one year was 1.2 % (versus 0.6 % in placebo group). The best predictor of a serious hepatic event was

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

11.12.2017

М.Є. Кочубей
Кочубей М.Є.

elevated baseline liver function tests. The first 18 weeks of treatment is a critical period which requires close monitoring.

Paediatric patients

Based on experience of 361 paediatric patients treated in clinical trials, the most frequently reported adverse events related to Nevirapine were similar to those observed in adults, with the exception of granulocytopenia which was more commonly observed in children. In post-marketing surveillance anaemia has been more commonly observed in children. Isolated cases of Stevens-Johnson syndrome or Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis transition syndrome have been reported in this population.

Overdose

There is no known antidote for Nevirapine overdose. Cases of Nevirapine overdose at doses ranging from 800 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.

Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Nevirapine is a NNRTI of HIV-1. Nevirapine binds directly to reverse transcriptase and blocks the RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerase activities by causing a disruption of the enzyme's catalytic site. The activity of Nevirapine does not compete with template or nucleoside triphosphates. HIV-2 reverse transcriptase and eukaryotic DNA polymerases (such as human DNA polymerases α , β , γ , or δ) are not inhibited by Nevirapine.

Resistance

HIV isolates with reduced susceptibility (100 to 250-fold) to Nevirapine emerge *in vitro*. Phenotypic and genotypic changes occur in HIV isolates from patients treated with Nevirapine or Nevirapine + zidovudine over one to 12 weeks. By week 8 of Nevirapine monotherapy, 100 % of the patients tested had HIV isolates with a > 100-fold decrease in susceptibility to Nevirapine, regardless of dose. Nevirapine + zidovudine combination therapy did not alter the emergence rate of Nevirapine-resistant virus. Genotypic and phenotypic resistance was examined for patients receiving Nevirapine in triple and double therapy drug combination therapy, and in the non- Nevirapine comparative group from the INCAS study. Antiretroviral naive subjects with CD4 cells counts of 200-600/mm³ were treated with either Nevirapine + zidovudine (n = 46), zidovudine + didanosine (n = 51) or Nevirapine + zidovudine + didanosine (n = 51) and followed for 52 weeks or longer on therapy. Virologic evaluations were performed at baseline, six months and 12 months. The phenotypic resistance test performed required a minimum of 1000 copies/ml HIV RNA in order to be able to amplify the virus. Of the three study groups, 16, 19 and 28 patients respectively had evaluable baseline isolates and subsequently remained in the study for at least 24 weeks. At baseline, there were five cases of phenotypic resistance to Nevirapine; the IC₅₀ values were 5 to 6.5-fold increased in three and >100 fold in two. At 24 weeks, all available

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

isolates recoverable from patients receiving Nevirapine were resistant to this agent, while 18/21 (86 %) patients carried such isolates at 30-60 weeks. In 16 subjects viral suppression was below the limits of detection (< 20 copies/ml = 14, < 400 copies/ml = 2). Assuming that suppression below < 20 copies/ml implies Nevirapine susceptibility of the virus, 45 % (17/38) of patients had virus measured or imputed to be susceptible to Nevirapine. All 11 subjects receiving Nevirapine + zidovudine who were tested for phenotypic resistance were resistant to Nevirapine by six months. Over the entire period of observation, one case of didanosine resistance was seen. Zidovudine resistance emerged as more frequent after 30 - 60 weeks, especially in patients receiving double combination therapy. Based on the increase in IC_{50} , zidovudine resistance appeared lower in the Nevirapine + zidovudine + didanosine group than the other treatment groups.

With respect to Nevirapine resistance, all isolates that were sequenced carried at least one mutation associated with resistance, the most common single changes being K103N and Y181C. Combinations of mutations were found in nine of the 12 patients observed. These data from INCAS illustrate that the use of highly active drug therapies is associated with a delay in the development of antiretroviral drug resistance.

The clinical relevance of phenotypic and genotypic changes associated with Nevirapine therapy has not been established.

In addition to the data presented above, there exists a risk of rapid emergence of resistance to NNRTIs in case of virological failure.

Cross-resistance

Rapid emergence of HIV strains which are cross-resistant to NNRTIs has been observed *in vitro*. Data on cross-resistance between the NNRTI Nevirapine and NRTIs are very limited. In four patients, zidovudine-resistant isolates tested *in vitro* retained susceptibility to Nevirapine and in six patients, Nevirapine-resistant isolates were susceptible to zidovudine and didanosine. Cross-resistance between Nevirapine and HIV PIs is unlikely because the enzyme targets involved are different.

Cross-resistance among the currently registered NNRTIs is broad. Some genotypic resistance data indicate that in most patients failing NNRTI, viral strains express cross-resistance to the other NNRTIs. The currently available data do not support sequential use of NNRTIs.

Pharmacodynamic effects

Nevirapine has been evaluated in both treatment naive and treatment experienced patients.

Results from a trial evaluated triple therapy with Nevirapine, zidovudine and didanosine compared to zidovudine + didanosine, in 398 HIV-1 infected patients (mean baseline 153 CD4+ cells/mm³; plasma HIV1 RNA 4.59 log₁₀ copies/ml), who had received at least 6 months of NRTI therapy prior to enrolment (median 115 weeks). These heavily experienced patients demonstrated a significant improvement of the triple therapy group over the double therapy group for one year in both viral RNA and CD4+ cell counts.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

A durable response for at least one year was documented in a trial (INCAS) for the triple therapy arm with Nevirapine, zidovudine and didanosine compared to zidovudine + didanosine or Nevirapine + zidovudine in 151 HIV-1 infected, treatment naive patients with CD4+ cell counts of 200-600 cells/mm³ (mean 376 cells/mm³) and a mean baseline plasma HIV-1 RNA concentration of 4.41 log₁₀ copies/ml (25,704 copies/ml). Treatment doses were Nevirapine, 200 mg daily for two weeks, followed by 200 mg twice daily, or placebo; zidovudine, 200 mg three times daily; didanosine, 125 or 200 mg twice daily (depending on the weight).

Nevirapine has also been studied in combination with other antiretroviral agents, e.g., zalcitabine, stavudine, lamivudine, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir and lopinavir. No new and overt safety problems have been reported for these combinations. Studies are on-going to evaluate the efficacy and safety of combination therapies with Nevirapine in patients failing PI therapy.

Perinatal transmission

Two studies evaluated the efficacy of Nevirapine to prevent vertical transmission of HIV-1 infection. Mothers received only study antiretroviral therapy during these trials. In the clinical study mother-infant pairs were randomised to receive oral Nevirapine (mother: 200 mg at the onset of labour; infant: 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant: 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).

In another clinical study conducted in South Africa, mother-infant pairs were randomised to receive oral Nevirapine (mother: 200 mg during labor and 200 mg 24 to 48 hours postdelivery; infant: 6 mg 24 to 48 hours postdelivery); or a short oral zidovudine plus lamivudine regimen (mother: zidovudine 600 mg, then 300 mg every 3 hours during labour, followed by 300 mg b.i.d. for 7 days postdelivery plus lamivudine 150 mg b.i.d. during labour and for 7 days postdelivery; infant: zidovudine 12 mg b.i.d. plus lamivudine 6 mg b.i.d. for 7 days [if infant weight <2 kg, zidovudine 4 mg/kg b.i.d. plus lamivudine 2 mg/kg b.i.d. for 7 days]). There was no significant difference in HIV-1 transmission rates through 6 to 8 weeks between the Nevirapine group (5.7 %, n = 652) and the zidovudine plus lamivudine group (3.6 %, n = 649). There was greater risk of HIV-1 transmission to babies whose mothers received their Nevirapine or their zidovudine plus lamivudine doses less than 2 hours before delivery. In the SAINT study 68% of Nevirapine-exposed mothers had resistant strains at approximately 4 weeks after delivery.

Furthermore, in the case Nevirapine is used as single dose to prevent vertical transmission of HIV-1 infection, the risk of hepatotoxicity in mother and child cannot be excluded.

A blinded randomized clinical trial in women already taking antiretroviral therapy throughout pregnancy demonstrated no further reduction of vertical HIV-1 transmission when the mother and the child received a single Nevirapine dose during labour and after birth respectively. HIV-1 transmission rates were similarly low in both treatment groups (1.3% in the NEVIRAPINE group, 1.4% in the placebo group). The vertical transmission decreased neither in women with HIV-1 RNA below the limit of quantification nor in women with HIV-1 RNA above the limit of

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 *Кочубей М.С.*

quantification prior to partus. Of the 95 women who received intrapartum Nevirapine, 15% developed Nevirapine resistance mutations at 6 weeks post partus.

Pharmacokinetic properties

Adults

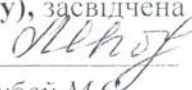
Nevirapine is readily absorbed (> 90 %) after oral administration in healthy volunteers and in adults with HIV-1 infection. Absolute bioavailability in 12 healthy adults following single-dose administration was 93 ± 9 % (mean SD) for a 50 mg tablet and 91 ± 8 % for an oral solution. Peak plasma Nevirapine concentrations of 2 ± 0.4 µg/ml (7.5 µM) were attained by 4 hours following a single 200 mg dose. Following multiple doses, Nevirapine peak concentrations appear to increase linearly in the dose range of 200 to 400 mg/day. Data reported in the literature from 20 HIV infected patients suggest a steady state C_{max} of 5.74 µg/ml (5.00-7.44) and C_{min} of 3.73 µg/ml (3.20-5.08) with an AUC of 109.0 h*µg/ml (96.0-143.5) in patients taking 200 mg of Nevirapine b.i.d. Other published data support these conclusions. Long-term efficacy appears to be most likely in patients whose Nevirapine trough levels exceed 3.5 µg/ml.

Nevirapine tablets and oral suspension have been shown to be comparably bioavailable and interchangeable at doses up to 200 mg.

The absorption of Nevirapine is not affected by food, antacids or medicinal products which are formulated with an alkaline buffering agent (e.g., didanosine).

Nevirapine is lipophilic and is essentially non-ionized at physiologic pH. Following intravenous administration to healthy adults, the volume of distribution (V_{d_{ss}}) of Nevirapine was 1.21 ± 0.09 l/kg, suggesting that Nevirapine is widely distributed in humans. Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk. Nevirapine is about 60 % bound to plasma proteins in the plasma concentration range of 1-10 µg/ml. Nevirapine concentrations in human cerebrospinal fluid (n = 6) were 45 % (± 5 %) of the concentrations in plasma; this ratio is approximately equal to the fraction not bound to plasma protein.

In vivo studies in humans and *in vitro* studies with human liver microsomes have shown that Nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. *In vitro* studies with human liver microsomes suggest that oxidative metabolism of Nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 isozymes from the CYP3A family, although other isozymes may have a secondary role. In a mass balance/excretion study in eight healthy male volunteers dosed to steady state with Nevirapine 200 mg given twice daily followed by a single 50 mg dose of ¹⁴C-Nevirapine, approximately 91.4 ± 10.5 % of the radiolabelled dose was recovered, with urine (81.3 ± 11.1 %) representing the primary route of excretion compared to faeces (10.1 ± 1.5 %). Greater than 80 % of the radioactivity in urine was made up of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Thus cytochrome P450 metabolism, glucuronide conjugation, and urinary excretion of glucuronidated metabolites represent the primary route of Nevirapine biotransformation and elimination in humans. Only a small fraction (< 5 %) of the radioactivity in urine (representing < 3 % of the total dose) was made up of parent compound; therefore, renal excretion plays a minor role in elimination of the parent compound.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 Кочубей М.Є.

Nevirapine has been shown to be an inducer of hepatic cytochrome P450 metabolic enzymes. The pharmacokinetics of autoinduction are characterised by an approximately 1.5 to 2 fold increase in the apparent oral clearance of Nevirapine as treatment continues from a single dose to two-to-four weeks of dosing with 200-400 mg/day. Autoinduction also results in a corresponding decrease in the terminal phase half-life of Nevirapine in plasma from approximately 45 hours (single dose) to approximately 25-30 hours following multiple dosing with 200-400 mg/day.

Renal dysfunction: The single-dose pharmacokinetics of Nevirapine have been compared in 23 subjects with either mild ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderate ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) or severe renal dysfunction ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis, and 8 subjects with normal renal function ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renal impairment (mild, moderate and severe) resulted in no significant change in the pharmacokinetics of Nevirapine. However, subjects with ESRD requiring dialysis exhibited a 43.5 % reduction in Nevirapine AUC over a one-week exposure period. There was also accumulation of Nevirapine hydroxy-metabolites in plasma. The results suggest that supplementing Nevirapine therapy with an additional 200 mg dose of Nevirapine following each dialysis treatment would help offset the effects of dialysis on Nevirapine clearance. Otherwise patients with $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min do not require an adjustment in Nevirapine dosing.

Hepatic dysfunction: The single-dose pharmacokinetics of Nevirapine have been compared in 10 subjects with hepatic dysfunction and 8 subjects with normal hepatic function. Overall, the results suggest that patients with mild to moderate hepatic dysfunction, defined as Child-Pugh Classification Score ≤ 7 , do not require an adjustment in Nevirapine dosing. However, the pharmacokinetics of Nevirapine in one subject with a Child-Pugh score of 8 and moderate to severe ascites suggests that patients with worsening hepatic function may be at risk of accumulating Nevirapine in the systemic circulation.

Although a slightly higher weight adjusted volume of distribution of Nevirapine was found in female subjects compared to males, no significant gender differences in Nevirapine plasma concentrations following single or multiple dose administrations were seen. Nevirapine pharmacokinetics in HIV-1 infected adults do not appear to change with age (range 19-68 years) or race (Black, Hispanic, or Caucasian). Nevirapine has not been specifically investigated in patients over the age of 65.

Pediatric patients

The pharmacokinetics of Nevirapine have been studied in two open-label studies in children with HIV-1 infection. In one study, nine HIV infected children ranging in age from 9 months to 14 years were administered a single dose (7.5 mg, 30 mg, or 120 mg per m^2 ; $n = 3$ per dose) of Nevirapine oral suspension after an overnight fast. Nevirapine AUC and peak concentration increased in proportion with dose. Following absorption Nevirapine mean plasma concentrations declined log linearly with time. Nevirapine terminal phase half-life following a single dose was 30.6 ± 10.2 hours.

In a second multiple dose study, Nevirapine oral suspension or tablets (240 to 400 mg/ m^2 /day) were administered as monotherapy or in combination with zidovudine or zidovudine and didanosine to 37 HIV-1 infected pediatric patients with the following demographics: male (54 %), racial minority groups (73 %), median age of 11 months (range: 2 months – 15 years). These

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

patients received 120 mg/ m²/day of Nevirapine for approximately 4 weeks followed by 120 mg/ m²/b.i.d. (patients > 9 years of age) or 200 mg/ m²/b.i.d. (patients ≤ 9 years of age). Nevirapine clearance adjusted for body weight reached maximum values by age 1 to 2 years and then decreased with increasing age. Nevirapine apparent clearance adjusted for body weight was approximately two-fold greater in children younger than 8 years compared to adults. Nevirapine half-life for the study group as a whole after dosing to steady state was 25.9 ± 9.6 hours. With long term drug administration, the mean values for Nevirapine terminal half-life changed with age as follows: 2 months to 1 year (32 hours), 1 to 4 years (21 hours), 4 to 8 years (18 hours), greater than 8 years (28 hours).

Preclinical safety data

Preclinical data revealed 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. In rats these findings are most likely related to Nevirapine being a strong inducer of liver enzymes, and not due to a genotoxic mode of action. The mechanism of tumours in mice is not yet clarified and therefore their relevance in humans remains to be determined.

Shelf life

60 months

Special precautions for storage

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

Pack

HDPE bottle of 60's.

References

1. SmPC of Viramune Tablets 200mg (Boehringer Ingelheim, UK)
2. Prescribing Information of Viramune Tablets 200mg (Boehringer Ingelheim, USA)
3. Physician Desk Reference, 60th Ed, Pg No. 903 – 909.

Mfg by.:

Mylan Laboratories Limited

H-12 & H-13, MIDC, Waluj,
Aurangabad - 431 136, Maharashtra, INDIA

Marketed by.:

Matrix

(A division of Mylan Laboratories Limited)

July 2012

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

11.12.2017

M. E. Kochubey
Кочубей М.Є.

Невірапін 200 мг, таблетки

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16541/02/02

Від 28.12.17

**Інформація про застосування лікарського засобу (КХЛЗ)
для виробничої ділянки розташованої за адресою:**

***F4, F12, M.I.D.K. Малєгаон, Сіннар, Нашик – 422 113,
Махараштра, Індія***

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від
імені Заявника

До реєстраційного посвідчення
№ _____

Від _____

**Nevirapine Tablets USP
200mg**

Label claim

Each tablet contains
Nevirapine USP 200mg

List of Excipients: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Povidone (K 30), Sodium starch glycolate, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate.

Therapeutic indications

Nevirapine is indicated as part of combination therapy for the antiviral treatment of HIV-1 infected patients with advanced or progressive immunodeficiency.

Most of the experience with Nevirapine is in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). There is at present insufficient data on the efficacy of subsequent use of triple combination including protease inhibitors (PIs) after Nevirapine therapy.

Posology and method of administration

Nevirapine should be administered by physicians who are experienced in the treatment of HIV infection.

Patients over the age of 16 years: The recommended dose of Nevirapine is one 200 mg tablet daily for the first 14 days (this lead-in period should be used because it 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 to which the patient has not been previously exposed. Resistant virus emerges rapidly and uniformly when Nevirapine is administered as monotherapy; therefore Nevirapine should always be administered in combination therapy. For concomitantly administered antiretroviral therapy, the recommended dosage and monitoring should be followed.

Pediatric (adolescent) patients: Nevirapine 200 mg tablets, following the dosing schedule described above, are suitable for larger children, particularly adolescents, below the age of 16 who weigh 50 kg or more. An oral suspension dosage form, which can be dosed according to body weight, is available for children in this age group weighing less than 50 kg.

Dose management considerations

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 Кочубей М.Є.

Clinical chemistry tests, which include liver function tests, should be performed prior to initiating Nevirapine therapy and at appropriate intervals during therapy.

Patients experiencing rash during the 14-day lead-in period of 200 mg/day should not have their Nevirapine dose increased until the rash has resolved. The isolated rash should be closely monitored.

Patients who interrupt Nevirapine dosing for more than 7 days should restart the recommended lead-in dosing, using one 200 mg tablet daily for the first 14 days followed by one 200 mg tablet twice daily.

Contraindications

Hypersensitivity to Nevirapine or to any of the excipients.

Nevirapine should not be readministered to patients who have required permanent discontinuation for severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis due to Nevirapine.

Nevirapine should not be used in patients with severe hepatic impairment or pre-treatment ASAT or ALAT > 5 ULN until baseline ASAT/ALAT are stabilised < 5 ULN.

Nevirapine should not be readministered in patients who previously had ASAT or ALAT > 5 ULN during Nevirapine therapy and had recurrence of liver function abnormalities upon readministration.

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.

The available pharmacokinetic data suggest that the concomitant use of rifampicin and Nevirapine is not recommended.

Special warning and precautions for use

On the basis of pharmacodynamic data Nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral agents.

Lactose intolerance: The formulation contains 464 mg lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption, should not take this medicine.

Cutaneous reactions: Severe and life-threatening skin reactions, including fatal cases, have occurred in patients treated with Nevirapine mainly during the first 6 weeks of therapy. These have included cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity reactions characterised by rash, constitutional findings and visceral involvement. Patients should be intensively monitored during the first 18 weeks of treatment. Patients should be closely monitored if an isolated rash occurs. Nevirapine must be permanently discontinued in

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

any patient experiencing 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), including Stevens-Johnson syndrome, or toxic epidermal necrolysis. Nevirapine must be permanently discontinued in any patient experiencing hypersensitivity reaction (characterised by rash with constitutional symptoms, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction).

Nevirapine administration above the recommended dose might increase the frequency and seriousness of skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Concomitant prednisone use (40 mg/day for the first 14 days of Nevirapine administration) has been shown not to decrease the incidence of Nevirapine-associated rash, and may be associated with an increase in incidence and severity of rash during the first 6 weeks of Nevirapine therapy.

Some risk factors for developing serious cutaneous reactions have been identified, they include failure to follow the initial dosing of 200 mg daily during the lead-in period and a long delay between the initial symptoms and medical consultation. Women appear to be at higher risk than men 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 promptly notify their physician of any rash and avoid delay between the initial symptoms and medical consultation. The majority of rashes associated with Nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Therefore, patients should be monitored carefully for the appearance of rash during this period. Patients should be instructed that dose escalation is not to occur if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves.

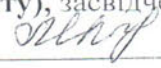
Any patient experiencing severe rash or a rash accompanied by constitutional symptoms such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, muscle or joint aches, or general malaise should discontinue medication and immediately seek medical evaluation. In these patients Nevirapine must not be restarted.

If patients present with a suspected Nevirapine associated rash, liver function tests should be performed. Patients with moderate to severe elevations (ASAT or ALAT > 5 ULN) should be permanently discontinued from 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 should be permanently stopped and not be re-introduced.

Hepatic reactions: Severe and life-threatening hepatotoxicity, including fatal fulminant hepatitis, has occurred in patients treated with Nevirapine. The first 18 weeks of treatment is a critical period which requires close monitoring. The risk of hepatic events is greatest in the first 6 weeks of therapy.

However the risk continues past this period and monitoring should continue at frequent intervals throughout treatment.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 Кочубей М.Є.

Increased ASAT or ALAT levels ≥ 2.5 ULN and/or co-infection with hepatitis B and/or C at the start of antiretroviral therapy is associated with greater risk of hepatic adverse reactions during antiretroviral therapy in general, including Nevirapine containing regimens.

Female gender and patients with higher CD4 counts are at increased risk of hepatic adverse events.

Women have a three fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events (5.8% versus 2.2%), and patients with higher CD4 counts at initiation of Nevirapine therapy are at higher risk for symptomatic hepatic events with Nevirapine. In a retrospective review, women with CD4 counts >250 cells/mm³ had a 12 fold higher risk of symptomatic hepatic adverse events compared to women with CD4 counts <250 cells/mm³ (11.0% versus 0.9%). An increased risk was observed in men with CD4 counts > 400 cells/mm³ (6.3% versus 1.2 % for men with CD4 counts <400 cells/mm³).

Patients should be informed that hepatic reactions are a major toxicity of Nevirapine requiring close monitoring during the first 18 weeks. They should be informed that occurrence of symptoms suggestive of hepatitis should lead them to discontinue Nevirapine and immediately seek medical evaluation, which should include liver function tests.

Liver monitoring: Abnormal liver function tests have been reported with Nevirapine, some in the first few weeks of therapy.

Asymptomatic elevations of liver enzymes are frequently described and are not necessarily a contraindication to use Nevirapine. Asymptomatic GGT elevations are not a contraindication to continue therapy.

Monitoring of hepatic tests should be done every two weeks during the first 2 months of treatment, at the 3rd month and then regularly thereafter. Liver test monitoring should be performed if the patient experiences signs or symptoms suggestive of hepatitis and/or hypersensitivity.

If ASAT or ALAT ≥ 2.5 ULN before or during treatment, then liver tests should be monitored more frequently during regular clinic visits. Nevirapine should not be administered to patients with pre-treatment ASAT or ALAT > 5 ULN until baseline ASAT/ALAT are stabilised < 5 ULN.

Physicians and patients should be vigilant for prodromal signs or findings 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 ASAT or ALAT increase to > 5 ULN during treatment, Nevirapine should be immediately stopped. If ASAT and ALAT 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, it may be possible to reintroduce Nevirapine, on a case by case basis, at the starting dosage regimen of 200 mg/day for 14 days followed by 400 mg/day. In these cases, more frequent liver monitoring is required. If liver function abnormalities recur, Nevirapine should be permanently discontinued.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

If clinical hepatitis occurs, characterised by anorexia, nausea, vomiting, icterus AND laboratory findings (such as moderate or severe liver function test abnormalities (excluding GGT), Nevirapine must be permanently stopped. Nevirapine should not be readministered to patients who have required permanent discontinuation for clinical hepatitis due to Nevirapine.

Liver disease: The safety and efficacy of Nevirapine has not been established in patients with significant underlying liver disorders. NEVIRAPINE is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse events. In the case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Patients with pre-existing liver dysfunction including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Post-exposure-prophylaxis: Serious hepatotoxicity, including liver failure requiring transplantation, has been reported in HIV-uninfected individuals receiving multiple doses of Nevirapine in the setting of post-exposure-prophylaxis (PEP), an unapproved use. The use of Nevirapine has not been evaluated within a specific study on PEP, especially in term of treatment duration and therefore, is strongly discouraged.

Other warnings

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

The long-term effects of Nevirapine are unknown at this time. Combination therapy with Nevirapine has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contaminated blood.

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 connection between visceral lipomatosis and PIs and lipoatrophy and NRTIs has been hypothesised. 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.

Nevirapine may interact with some medicinal products; therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other medications.

Oral contraceptives and other hormonal methods of birth control should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine, since Nevirapine might lower the plasma

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

concentrations of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g., condoms) is recommended. Additionally, when oral contraceptives are used for hormonal regulation during administration of Nevirapine the therapeutic effect should be monitored.

Pharmacokinetic results suggest caution should be exercised when Nevirapine is administered to patients with moderate hepatic dysfunction and should not be administered in patients with severe hepatic dysfunction. Overall, the results suggest that patients with mild to moderate hepatic dysfunction, defined as Child-Pugh Classification Score ≤ 7 , do not require an adjustment in Nevirapine dosing. In patients with renal dysfunction, who are undergoing dialysis, pharmacokinetic results suggest that supplementing Nevirapine therapy with an additional 200 mg dose of Nevirapine following each dialysis treatment would help offset the effects of dialysis on Nevirapine clearance. Otherwise patients with $CL_{cr} \geq 20$ ml/min do not require an adjustment in Nevirapine dosing.

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Interaction with other FPPs and other forms of interaction

NRTIs: No dosage adjustments are required when Nevirapine is taken in combination with zidovudine, didanosine, or zalcitabine. When the zidovudine data were pooled from two studies (n = 33) in which HIV-1 infected patients received Nevirapine 400 mg/day either alone or in combination with 200-300 mg/day didanosine or 0.375 to 0.75 mg/day zalcitabine on a background of zidovudine therapy, Nevirapine produced a non-significant decline of 13 % in zidovudine area under the curve (AUC) and a non-significant increase of 5.8 % in zidovudine C_{max} . In a subset of patients (n = 6) who were administered Nevirapine 400 mg/day and didanosine on a background of zidovudine therapy, Nevirapine produced a significant decline of 32 % in zidovudine AUC and a non-significant decline of 27 % in zidovudine C_{max} . Paired data suggest that zidovudine had no effect on the pharmacokinetics of Nevirapine. In one crossover study, Nevirapine had no effect on the steady-state pharmacokinetics of either didanosine (n = 18) or zalcitabine (n = 6).

Results from a 36 day study in HIV infected patients (n = 25) administered Nevirapine, nelfinavir (750 mg t.i.d.) and stavudine (30-40 mg b.i.d.) showed no statistically significant changes in the AUC or C_{max} of stavudine. Furthermore, a population pharmacokinetic study of 90 patients assigned to receive lamivudine with Nevirapine or placebo revealed no changes to lamivudine apparent clearance and volume of distribution, suggesting no induction effect of Nevirapine on lamivudine clearance.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): Results from a clinical trial (n=14) showed that steady-state pharmacokinetic parameters of Nevirapine were not affected by co-administration of efavirenz. However, drug levels of efavirenz were significantly reduced in the presence of Nevirapine. The AUC of efavirenz decreased by 22% and the C_{min} by 36%. When co-administered with Nevirapine a dose increase of efavirenz to 800mg once daily may be warranted.

PIs: Nevirapine is a mild to moderate inducer of the hepatic enzyme CYP3A; therefore, it is possible that co-administration with PIs (also metabolised by CYP3A) may result in an alteration in the plasma concentration of either agent.

Results from a clinical trial (n = 31) with HIV infected patients administered Nevirapine and saquinavir (hard gelatin capsules; 600 mg t.i.d.) indicated that their co-administration leads to a mean reduction of 24 % (p = 0.041) in saquinavir AUC and no significant change in Nevirapine plasma levels. The reduction in saquinavir levels due to this interaction may further reduce the marginal plasma levels of saquinavir which are achieved with the hard gelatin capsule formulation.

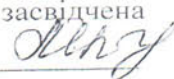
Another study (n=20) evaluated once daily dosing of saquinavir soft gel capsule (sgc) with a 100 mg dose of ritonavir. All patients concomitantly received Nevirapine. The study showed that the combination of saquinavir sgc and 100 mg of ritonavir had no measurable effect on the pharmacokinetic parameters of Nevirapine, compared to historical controls. The effect of Nevirapine on the pharmacokinetics of saquinavir sgc in the presence of 100 mg of ritonavir, was modest and clinically insignificant.

Results from a clinical trial (n = 25) with HIV infected patients administered Nevirapine and indinavir (800 mg q8h) indicated that their co-administration leads to a 28 % mean decrease (p < 0.01) in indinavir AUC and no significant change in Nevirapine plasma levels. No definitive clinical conclusions have been reached regarding the potential impact of co-administration of Nevirapine and indinavir. A dose increase of indinavir to 1000 mg q8h should be considered when indinavir is given with Nevirapine 200 mg b.i.d.; however, there are no data currently available to establish that the short term or long term antiviral activity of indinavir 1000 mg q8h with Nevirapine 200 mg b.i.d. will differ from that of indinavir 800 mg q8h with Nevirapine 200 mg b.i.d.

Results from a clinical trial (n = 25) with HIV infected patients administered Nevirapine and ritonavir (600 mg b.i.d. [using a gradual dose escalation regimen]) indicated that their co-administration leads to no significant change in ritonavir or Nevirapine plasma levels.

Results from a 36 day study in HIV infected patients (n = 25) administered Nevirapine, nelfinavir (750 mg t.i.d.) and stavudine (30-40 mg b.i.d.) showed no statistically significant changes in nelfinavir pharmacokinetic parameters after the addition of Nevirapine (AUC + 4 %, C_{max} + 14 % and C_{min} - 2 %). Compared to historical controls Nevirapine levels appeared to be unchanged.

There were no increased safety concerns noted with the co administration of Nevirapine with any of these PIs when used in combination.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

In HIV positive adults, Nevirapine used in combination with lopinavir/ritonavir 400/100 mg (3 capsules) twice daily has been reported to result in a decline in the lopinavir AUC of 27% compared with historical data. Although the clinical relevance of this observation has not been fully established, an increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg (4 capsules) twice daily with food is recommended in combination with Nevirapine.

Results from a pharmacokinetic study in paediatric patients were consistent with the findings in adults. During Nevirapine co-administration, lopinavir AUC decreased by 22% (AUC ratio 0.78; 0.56-1.09) and lopinavir C_{min} by 55% (C_{min} ratio 0.45; 0.25-0.82). For children, increase of the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m² should be considered when used in combination with Nevirapine, particularly for patients in whom reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.

Ketoconazole: In one study, administration of Nevirapine 200 mg b.i.d. with ketoconazole 400 mg q.d. resulted in a significant reduction (63 % median reduction in ketoconazole AUC and a 40 % median reduction in ketoconazole C_{max}). In the same study, ketoconazole administration resulted in a 15-28 % increase in the plasma levels of Nevirapine compared to historical controls. Ketoconazole and Nevirapine should not be given concomitantly. The effects of Nevirapine on itraconazole are not known.

Fluconazole: Co-administration of fluconazole and Nevirapine resulted in approximately 100% increase in Nevirapine exposure compared with historical data where Nevirapine was administered alone. Because of the risk of increased exposure to Nevirapine, caution should be exercised if the medicinal products are given concomitantly and patients should be monitored closely. There was no clinically relevant effect of Nevirapine on fluconazole.

Oral Contraceptives: As oral contraceptives should not be used as the sole method of contraception in HIV infected patients, other means of contraception (such as barrier methods) are recommended in patients being treated with Nevirapine. Furthermore a pharmacokinetic interaction has been identified. Nevirapine 200 mg b.i.d. was co-administered with a single dose of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol (EE) 0.035mg and norethindrone (NET) 1.0 mg. Compared to plasma concentrations observed prior to Nevirapine administration, the median AUC for 17 α -EE was significantly decreased by 29% after 28 days of Nevirapine dosing. There was a significant reduction in EE mean resident time and half-life. There was a significant reduction (18%) in median AUC for NET, without changes in mean resident time or half-life. The magnitude of the effect suggests that the dose of the oral contraceptive should be adjusted to allow adequate treatment for indications other than contraception (e.g., endometriosis), if used with Nevirapine.

Other medicinal products metabolised by CYP3A: Nevirapine is an inducer of CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction occurring within 2-4 weeks of initiating multiple-dose therapy. Based on the known metabolism of methadone, Nevirapine may decrease plasma concentrations of methadone by increasing its hepatic metabolism. Narcotic withdrawal syndrome has been reported in patients treated with Nevirapine and methadone concomitantly. Methadone-maintained patients beginning Nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

Other compounds that are substrates of *CYP3A* and *CYP2B6* may have decreased plasma concentrations when co-administered with Nevirapine. Therefore, careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450 metabolised medicinal products is recommended when taken in combination with Nevirapine.

CYP isoenzyme inhibitors: The results of a Nevirapine-clarithromycin interaction study (n = 18) resulted in a significant reduction in clarithromycin AUC (30 %) and C_{max} (- 21 %) but a significant increase in the AUC (58 %) and C_{max} (62 %) of the active metabolite 14-OH clarithromycin. There was a significant increase in the Nevirapine C_{min} (28 %) and a non-significant increase in Nevirapine AUC (26 %) and C_{max} (24 %). These results would suggest that no dose adjustment is necessary for either clarithromycin and Nevirapine when the two medicinal products are co-administered. Close monitoring of hepatic abnormalities and activity against *Mycobacterium avium* - intracellular complex (MAC) is nevertheless recommended.

Monitoring of steady-state Nevirapine trough plasma concentrations in patients who received long-term Nevirapine treatment revealed that Nevirapine trough concentrations were elevated in patients who received cimetidine (+ 7 %, n = 13).

CYP isoenzyme inducers: An open-label study (n = 14) to determine the effects of Nevirapine on the steady state pharmacokinetics of rifampicin resulted in no significant change in rifampicin C_{max} and AUC. In contrast, rifampicin produced a significant lowering of Nevirapine AUC (- 58 %), C_{max} (- 50 %) and C_{min} (- 68 %) compared to historical data.

The available pharmacokinetic data suggest that the concomitant use of rifampicin and Nevirapine is not recommended. Therefore, these medicinal products should not be used in combination. Physicians needing to treat patients co-infected with tuberculosis and using a Nevirapine containing regimen may consider use of rifabutin instead. Rifabutin and Nevirapine can be administered concurrently without dose adjustments (see below). Alternatively physicians may consider switching to a triple NRTI combination for a variable period of time, depending on the tuberculosis treatment regimen.

In a pharmacokinetic study the concomitant administration of Nevirapine with rifabutin resulted in a non-significant 12 % (median) increase in the steady-state AUC, a non-significant 3% decrease in C_{minss} and a significant 20 % increase in the C_{maxss}. Non-significant changes were found on 25-O-desacetyl-rifabutin (rifabutin active metabolite) AUC, C_{minss} or C_{maxss}. A statistically significant increase in the apparent clearance of Nevirapine (9 %) compared to historical pharmacokinetic data was reported. This study suggests that there is no clinically relevant interaction between Nevirapine and rifabutin. Therefore, the two drugs can be administered concurrently without dose adjustments provided that a careful monitoring of the adverse reactions is performed.

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. The net effect of the interaction may change during the first weeks of co-administration or upon discontinuation of Nevirapine, and close monitoring of anticoagulation levels is therefore warranted.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
11.12.2017 Кочубей М.Є.

Hypericum perforatum: Serum levels of Nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St John's Wort (*Hypericum perforatum*). This is due to induction of drug metabolism enzymes and/or transport proteins by St John's Wort. Herbal preparations containing St John's Wort should therefore not be combined with Nevirapine. If patient is already taking St John's Wort check Nevirapine and if possible viral levels and stop St John's Wort. Nevirapine levels may increase on stopping St John's Wort. The dose of Nevirapine may need adjusting. The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St John's Wort.

Other information: Studies using human liver microsomes indicated that the formation of Nevirapine hydroxylated metabolites was not affected by the presence of dapsone, rifabutin, rifampicin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole and erythromycin significantly inhibited the formation of Nevirapine hydroxylated metabolites.

Pregnancy and lactation

Pregnancy: No observable teratogenicity was detected in reproductive studies performed in pregnant rats and rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore Nevirapine should only be used during pregnancy if the expected benefit justifies the possible risk to the child and caution should be exercised when prescribing Nevirapine to pregnant women.

Lactation: Results from a pharmacokinetic study of 10 HIV-1 infected pregnant women who were administered a single oral dose of 100 or 200 mg Nevirapine at a median of 5.8 hours before delivery, have shown that Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

It is recommended that HIV-infected mothers do not breast-feed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV and that mothers should discontinue nursing if they are receiving Nevirapine.

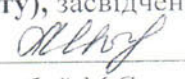
Effects on ability to drive and use machines

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

Undesirable effects

The most frequently reported adverse events related to Nevirapine therapy, across all clinical trials, were rash, nausea, fatigue, fever, headache, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and myalgia.

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

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена
підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника 
11.12.2017 Кочубей М.Є.

The following adverse events which may be causally related to the administration of Nevirapine have been reported. The frequencies estimated are based on pooled clinical trial data for events considered related to Nevirapine treatment:

Frequency classes: very common (>1/10); common (>1/100, <1/10); uncommon (>1/1,000, <1/100); rare (>1/10,000, <1/1,000); very rare (<1/10,000)

Blood and lymphatic system disorders

Rare: Granulocytopenia, Anaemia

Immune system disorders

Common: Allergic reactions

Rare: Hypersensitivity (syndrome), anaphylaxis

Nervous system disorders

Common: Headache

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea

Uncommon: Vomiting, Abdominal pain

Rare: Diarrhoea

Hepato-biliary disorders

Common: Hepatitis (1.2 %), liver function tests abnormal uncommon jaundice

Rare: Liver failure / fulminant hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash (9 %)

Uncommon: Stevens Johnson syndrome (0.3 %), Urticaria

Rare: Toxic epidermal necrolysis, Angio-oedema

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Uncommon: Myalgia

Rare: Arthralgia

General disorders and administration site conditions

Uncommon: Fatigue, Fever

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia.

The following events have also been reported when Nevirapine has been used in combination with other anti-retroviral agents: pancreatitis, peripheral neuropathy and thrombocytopenia. These events are commonly associated with other antiretroviral agents and may be expected to occur when Nevirapine is used in combination with other agents; however it is unlikely that these events are due to Nevirapine treatment. Hepatic-renal failure syndromes have been rarely reported.

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise.

Skin and subcutaneous tissues

The most common clinical toxicity of Nevirapine is rash, with Nevirapine attributable rash occurring in 9 % of patients in combination regimens in controlled studies. In these clinical trials 24 % of patients treated with a Nevirapine containing regimen experienced rash compared with 15 % of patients treated in control groups. Severe rash occurred in 1.7 % of Nevirapine treated patients compared with 0.2 % of patients treated in the control groups.

Rashes are usually mild to moderate, maculopapular erythematous cutaneous eruptions, with or without pruritus, located on the trunk, face and extremities. Allergic reactions (anaphylaxis, angioedema and urticaria) have been reported. Rashes occur alone or in the context of hypersensitivity reactions, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction.

Severe and life-threatening skin reactions have occurred in patients treated with Nevirapine, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). Fatal cases of SJS, TEN and hypersensitivity reactions have been reported. The majority of severe rashes occurred within the first 6 weeks of treatment and some required hospitalisation, with one patient requiring surgical intervention.

Hepato-biliary

The most frequently observed laboratory test abnormalities are elevations in liver function tests (LFTs), including ALAT, ASAT, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. Cases of jaundice have been reported. Cases of hepatitis (severe and life-threatening hepatotoxicity, including fatal fulminant hepatitis) have been reported in patients treated with Nevirapine. In a large clinical trial, the risk of a serious hepatic event among 1121 patients receiving Nevirapine for a median duration of greater than one year was 1.2 % (versus 0.6 % in placebo group). The best predictor of a serious hepatic event was

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

elevated baseline liver function tests. The first 18 weeks of treatment is a critical period which requires close monitoring.

Paediatric patients

Based on experience of 361 paediatric patients treated in clinical trials, the most frequently reported adverse events related to Nevirapine were similar to those observed in adults, with the exception of granulocytopenia which was more commonly observed in children. In post-marketing surveillance anaemia has been more commonly observed in children. Isolated cases of Stevens-Johnson syndrome or Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis transition syndrome have been reported in this population.

Overdose

There is no known antidote for Nevirapine overdose. Cases of Nevirapine overdose at doses ranging from 800 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.

Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Nevirapine is a NNRTI of HIV-1. Nevirapine binds directly to reverse transcriptase and blocks the RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerase activities by causing a disruption of the enzyme's catalytic site. The activity of Nevirapine does not compete with template or nucleoside triphosphates. HIV-2 reverse transcriptase and eukaryotic DNA polymerases (such as human DNA polymerases α , β , γ , or δ) are not inhibited by Nevirapine.

Resistance

HIV isolates with reduced susceptibility (100 to 250-fold) to Nevirapine emerge *in vitro*. Phenotypic and genotypic changes occur in HIV isolates from patients treated with Nevirapine or Nevirapine + zidovudine over one to 12 weeks. By week 8 of Nevirapine monotherapy, 100 % of the patients tested had HIV isolates with a > 100-fold decrease in susceptibility to Nevirapine, regardless of dose. Nevirapine + zidovudine combination therapy did not alter the emergence rate of Nevirapine-resistant virus. Genotypic and phenotypic resistance was examined for patients receiving Nevirapine in triple and double therapy drug combination therapy, and in the non- Nevirapine comparative group from the INCAS study. Antiretroviral naive subjects with CD4 cells counts of 200-600/mm³ were treated with either Nevirapine + zidovudine (n = 46), zidovudine + didanosine (n = 51) or Nevirapine + zidovudine + didanosine (n = 51) and followed for 52 weeks or longer on therapy. Virologic evaluations were performed at baseline, six months and 12 months. The phenotypic resistance test performed required a minimum of 1000 copies/ml HIV RNA in order to be able to amplify the virus. Of the three study groups, 16, 19 and 28 patients respectively had evaluable baseline isolates and subsequently remained in the study for at least 24 weeks. At baseline, there were five cases of phenotypic resistance to Nevirapine; the IC₅₀ values were 5 to 6.5-fold increased in three and >100 fold in two. At 24 weeks, all available

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

isolates recoverable from patients receiving Nevirapine were resistant to this agent, while 18/21 (86 %) patients carried such isolates at 30-60 weeks. In 16 subjects viral suppression was below the limits of detection (< 20 copies/ml = 14, < 400 copies/ml = 2). Assuming that suppression below < 20 copies/ml implies Nevirapine susceptibility of the virus, 45 % (17/38) of patients had virus measured or imputed to be susceptible to Nevirapine. All 11 subjects receiving Nevirapine + zidovudine who were tested for phenotypic resistance were resistant to Nevirapine by six months. Over the entire period of observation, one case of didanosine resistance was seen. Zidovudine resistance emerged as more frequent after 30 - 60 weeks, especially in patients receiving double combination therapy. Based on the increase in IC_{50} , zidovudine resistance appeared lower in the Nevirapine + zidovudine + didanosine group than the other treatment groups.

With respect to Nevirapine resistance, all isolates that were sequenced carried at least one mutation associated with resistance, the most common single changes being K103N and Y181C. Combinations of mutations were found in nine of the 12 patients observed. These data from INCAS illustrate that the use of highly active drug therapies is associated with a delay in the development of antiretroviral drug resistance.

The clinical relevance of phenotypic and genotypic changes associated with Nevirapine therapy has not been established.

In addition to the data presented above, there exists a risk of rapid emergence of resistance to NNRTIs in case of virological failure.

Cross-resistance

Rapid emergence of HIV strains which are cross-resistant to NNRTIs has been observed *in vitro*. Data on cross-resistance between the NNRTI Nevirapine and NRTIs are very limited. In four patients, zidovudine-resistant isolates tested *in vitro* retained susceptibility to Nevirapine and in six patients, Nevirapine-resistant isolates were susceptible to zidovudine and didanosine. Cross-resistance between Nevirapine and HIV PIs is unlikely because the enzyme targets involved are different.

Cross-resistance among the currently registered NNRTIs is broad. Some genotypic resistance data indicate that in most patients failing NNRTI, viral strains express cross-resistance to the other NNRTIs. The currently available data do not support sequential use of NNRTIs.

Pharmacodynamic effects

Nevirapine has been evaluated in both treatment naive and treatment experienced patients.

Results from a trial evaluated triple therapy with Nevirapine, zidovudine and didanosine compared to zidovudine + didanosine, in 398 HIV-1 infected patients (mean baseline 153 CD4+ cells/mm³; plasma HIV1 RNA 4.59 log₁₀ copies/ml), who had received at least 6 months of NRTI therapy prior to enrolment (median 115 weeks). These heavily experienced patients demonstrated a significant improvement of the triple therapy group over the double therapy group for one year in both viral RNA and CD4+ cell counts.

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

A durable response for at least one year was documented in a trial (INCAS) for the triple therapy arm with Nevirapine, zidovudine and didanosine compared to zidovudine + didanosine or Nevirapine + zidovudine in 151 HIV-1 infected, treatment naive patients with CD4+ cell counts of 200-600 cells/mm³ (mean 376 cells/mm³) and a mean baseline plasma HIV-1 RNA concentration of 4.41 log₁₀ copies/ml (25,704 copies/ml). Treatment doses were Nevirapine, 200 mg daily for two weeks, followed by 200 mg twice daily, or placebo; zidovudine, 200 mg three times daily; didanosine, 125 or 200 mg twice daily (depending on the weight).

Nevirapine has also been studied in combination with other antiretroviral agents, e.g., zalcitabine, stavudine, lamivudine, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir and lopinavir. No new and overt safety problems have been reported for these combinations.

Studies are on-going to evaluate the efficacy and safety of combination therapies with Nevirapine in patients failing PI therapy.

Perinatal transmission

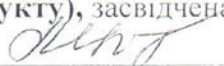
Two studies evaluated the efficacy of Nevirapine to prevent vertical transmission of HIV-1 infection. Mothers received only study antiretroviral therapy during these trials.

In the clinical study mother-infant pairs were randomised to receive oral Nevirapine (mother: 200 mg at the onset of labour; infant: 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant: 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).

In another clinical study conducted in South Africa, mother-infant pairs were randomised to receive oral Nevirapine (mother: 200 mg during labor and 200 mg 24 to 48 hours postdelivery; infant: 6 mg 24 to 48 hours postdelivery); or a short oral zidovudine plus lamivudine regimen (mother: zidovudine 600 mg, then 300 mg every 3 hours during labour, followed by 300 mg b.i.d. for 7 days postdelivery plus lamivudine 150 mg b.i.d. during labour and for 7 days postdelivery; infant: zidovudine 12 mg b.i.d. plus lamivudine 6 mg b.i.d. for 7 days [if infant weight <2 kg, zidovudine 4 mg/kg b.i.d. plus lamivudine 2 mg/kg b.i.d. for 7 days]). There was no significant difference in HIV-1 transmission rates through 6 to 8 weeks between the Nevirapine group (5.7 %, n = 652) and the zidovudine plus lamivudine group (3.6 %, n = 649). There was greater risk of HIV-1 transmission to babies whose mothers received their Nevirapine or their zidovudine plus lamivudine doses less than 2 hours before delivery. In the SAINT study 68% of Nevirapine-exposed mothers had resistant strains at approximately 4 weeks after delivery.

Furthermore, in the case Nevirapine is used as single dose to prevent vertical transmission of HIV-1 infection, the risk of hepatotoxicity in mother and child cannot be excluded.

A blinded randomized clinical trial in women already taking antiretroviral therapy throughout pregnancy demonstrated no further reduction of vertical HIV-1 transmission when the mother and the child received a single Nevirapine dose during labour and after birth respectively. HIV-1 transmission rates were similarly low in both treatment groups (1.3% in the NEVIRAPINE group, 1.4% in the placebo group). The vertical transmission decreased neither in women with HIV-1 RNA below the limit of quantification nor in women with HIV-1 RNA above the limit of

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.

quantification prior to partus. Of the 95 women who received intrapartum Nevirapine, 15% developed Nevirapine resistance mutations at 6 weeks post partus.

Pharmacokinetic properties

Adults

Nevirapine is readily absorbed (> 90 %) after oral administration in healthy volunteers and in adults with HIV-1 infection. Absolute bioavailability in 12 healthy adults following single-dose administration was 93 ± 9 % (mean SD) for a 50 mg tablet and 91 ± 8 % for an oral solution. Peak plasma Nevirapine concentrations of 2 ± 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (7.5 μM) were attained by 4 hours following a single 200 mg dose. Following multiple doses, Nevirapine peak concentrations appear to increase linearly in the dose range of 200 to 400 mg/day. Data reported in the literature from 20 HIV infected patients suggest a steady state C_{max} of 5.74 $\mu\text{g/ml}$ (5.00 - 7.44) and C_{min} of 3.73 $\mu\text{g/ml}$ (3.20 - 5.08) with an AUC of 109.0 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (96.0 - 143.5) in patients taking 200 mg of Nevirapine b.i.d. Other published data support these conclusions. Long-term efficacy appears to be most likely in patients whose Nevirapine trough levels exceed 3.5 $\mu\text{g/ml}$.

Nevirapine tablets and oral suspension have been shown to be comparably bioavailable and interchangeable at doses up to 200 mg.

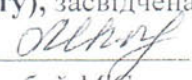
The absorption of Nevirapine is not affected by food, antacids or medicinal products which are formulated with an alkaline buffering agent (e.g., didanosine).

Nevirapine is lipophilic and is essentially non-ionized at physiologic pH. Following intravenous administration to healthy adults, the volume of distribution ($V_{d_{ss}}$) of Nevirapine was 1.21 ± 0.09 l/kg, suggesting that Nevirapine is widely distributed in humans. Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk. Nevirapine is about 60 % bound to plasma proteins in the plasma concentration range of 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapine concentrations in human cerebrospinal fluid ($n = 6$) were 45 % (± 5 %) of the concentrations in plasma; this ratio is approximately equal to the fraction not bound to plasma protein.

In vivo studies in humans and *in vitro* studies with human liver microsomes have shown that Nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. *In vitro* studies with human liver microsomes suggest that oxidative metabolism of Nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 isozymes from the CYP3A family, although other isozymes may have a secondary role. In a mass balance/excretion study in eight healthy male volunteers dosed to steady state with Nevirapine 200 mg given twice daily followed by a single 50 mg dose of ^{14}C -Nevirapine, approximately 91.4 ± 10.5 % of the radiolabelled dose was recovered, with urine (81.3 ± 11.1 %) representing the primary route of excretion compared to faeces (10.1 ± 1.5 %). Greater than 80 % of the radioactivity in urine was made up of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Thus cytochrome P450 metabolism, glucuronide conjugation, and urinary excretion of glucuronidated metabolites represent the primary route of Nevirapine biotransformation and elimination in humans. Only a small fraction (< 5 %) of the radioactivity in urine (representing < 3 % of the total dose) was made up of parent compound; therefore, renal excretion plays a minor role in elimination of the parent compound.

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

11.12.2017


Кочубей М.Є.

7

Nevirapine has been shown to be an inducer of hepatic cytochrome P450 metabolic enzymes. The pharmacokinetics of autoinduction are characterised by an approximately 1.5 to 2 fold increase in the apparent oral clearance of Nevirapine as treatment continues from a single dose to two-to-four weeks of dosing with 200-400 mg/day. Autoinduction also results in a corresponding decrease in the terminal phase half-life of Nevirapine in plasma from approximately 45 hours (single dose) to approximately 25-30 hours following multiple dosing with 200-400 mg/day.

Renal dysfunction: The single-dose pharmacokinetics of Nevirapine have been compared in 23 subjects with either mild ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderate ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) or severe renal dysfunction ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis, and 8 subjects with normal renal function ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renal impairment (mild, moderate and severe) resulted in no significant change in the pharmacokinetics of Nevirapine. However, subjects with ESRD requiring dialysis exhibited a 43.5 % reduction in Nevirapine AUC over a one-week exposure period. There was also accumulation of Nevirapine hydroxy-metabolites in plasma. The results suggest that supplementing Nevirapine therapy with an additional 200 mg dose of Nevirapine following each dialysis treatment would help offset the effects of dialysis on Nevirapine clearance. Otherwise patients with $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min do not require an adjustment in Nevirapine dosing.

Hepatic dysfunction: The single-dose pharmacokinetics of Nevirapine have been compared in 10 subjects with hepatic dysfunction and 8 subjects with normal hepatic function. Overall, the results suggest that patients with mild to moderate hepatic dysfunction, defined as Child-Pugh Classification Score ≤ 7 , do not require an adjustment in Nevirapine dosing. However, the pharmacokinetics of Nevirapine in one subject with a Child-Pugh score of 8 and moderate to severe ascites suggests that patients with worsening hepatic function may be at risk of accumulating Nevirapine in the systemic circulation.

Although a slightly higher weight adjusted volume of distribution of Nevirapine was found in female subjects compared to males, no significant gender differences in Nevirapine plasma concentrations following single or multiple dose administrations were seen. Nevirapine pharmacokinetics in HIV-1 infected adults do not appear to change with age (range 19-68 years) or race (Black, Hispanic, or Caucasian). Nevirapine has not been specifically investigated in patients over the age of 65.

Pediatric patients

The pharmacokinetics of Nevirapine have been studied in two open-label studies in children with HIV-1 infection. In one study, nine HIV infected children ranging in age from 9 months to 14 years were administered a single dose (7.5 mg, 30 mg, or 120 mg per m^2 ; $n = 3$ per dose) of Nevirapine oral suspension after an overnight fast. Nevirapine AUC and peak concentration increased in proportion with dose. Following absorption Nevirapine mean plasma concentrations declined log linearly with time. Nevirapine terminal phase half-life following a single dose was 30.6 ± 10.2 hours.

In a second multiple dose study, Nevirapine oral suspension or tablets (240 to 400 mg/ m^2 /day) were administered as monotherapy or in combination with zidovudine or zidovudine and didanosine to 37 HIV-1 infected pediatric patients with the following demographics: male (54 %), racial minority groups (73 %), median age of 11 months (range: 2 months – 15 years). These

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

11.12.2017


Кочубей М.Є.

80

patients received 120 mg/ m²/day of Nevirapine for approximately 4 weeks followed by 120 mg/ m²/b.i.d. (patients > 9 years of age) or 200 mg/ m²/b.i.d. (patients ≤ 9 years of age). Nevirapine clearance adjusted for body weight reached maximum values by age 1 to 2 years and then decreased with increasing age. Nevirapine apparent clearance adjusted for body weight was approximately two-fold greater in children younger than 8 years compared to adults. Nevirapine half-life for the study group as a whole after dosing to steady state was 25.9 ± 9.6 hours. With long term drug administration, the mean values for Nevirapine terminal half-life changed with age as follows: 2 months to 1 year (32 hours), 1 to 4 years (21 hours), 4 to 8 years (18 hours), greater than 8 years (28 hours).

Preclinical safety data

Preclinical data revealed 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. In rats these findings are most likely related to Nevirapine being a strong inducer of liver enzymes, and not due to a genotoxic mode of action. The mechanism of tumours in mice is not yet clarified and therefore their relevance in humans remains to be determined.

Shelf life

60 months

Special precautions for storage

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

Pack

HDPE bottle of 60's.

References

1. SmPC of Viramune Tablets 200mg (Boehringer Ingelheim, UK)
2. Prescribing Information of Viramune Tablets 200mg (Boehringer Ingelheim, USA)
3. Physician Desk Reference, 60th Ed, Pg No. 903 – 909.

Mfg by.:

Mylan Laboratories Limited

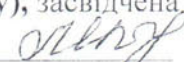
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDE.

Marketed by.:

Matrix

(A division of Mylan Laboratories Limited)

July 2012

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

11.12.2017

Кочубей М.Є.