

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nevirapine/Vocate 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg νεβιραπίνης (ως άνυδρη).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 375 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα Nevirapine/Vocate δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, οβαλ, σχεδόν 19,2 x 9,3 mm, αμφίκυρτα δισκία, με το 'H' στη μία πλευρά και το 'N1' στην άλλη πλευρά. Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν πρέπει να διχοτομείται.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η νεβιραπίνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή των εφήβων και παιδιών τριών ετών και άνω και ικανά να καταπίνουν δισκία (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Nevirapine/Vocate παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι κατάλληλα για την αρχική φάση των 14 ημερών για ασθενείς που ξεκινούν νεβιραπίνη. Πρέπει να ελέγχεται η διαθεσιμότητα και να χρησιμοποιούνται ανάλογα, άλλες μορφές νεβιραπίνης, όπως δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή πόσιμο εναιώρημα (βλ. παράγραφο 4.2).

Το μεγαλύτερο μέρος της εμπειρίας κατά τη χορήγηση νεβιραπίνης είναι σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Η επιλογή της επακόλουθης αγωγής μετά τη νεβιραπίνη θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εμπειρία και στον έλεγχο ανθεκτικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Nevirapine/Vocate θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της HIV λοίμωξης.

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη νεβιραπίνη για ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με νεβιραπίνη είναι ένα δισκίο άμεσης αποδέσμευσης των 200 mg ημερησίως για τις πρώτες 14 ημέρες (αυτή η αρχική περίοδος θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εξανθήματος) ακολουθούμενη από ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Ασθενείς που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε δοσολογικό σχήμα με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα:

Ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε δοσολογικό σχήμα με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες μπορούν να αλλάξουν σε Nevirapine/Vocate δισκία

παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με αντιρετροϊκούς παράγοντες χωρίς την αρχική περίοδο με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Το Nevirapine/Vocate πρέπει να συνδυάζεται με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες. Για συγχρηγούμενη θεραπεία, οι συνιστώμενες δόσεις των παρασκευαστών πρέπει να ακολουθούνται.

Εάν διαπιστωθεί ότι μια δόση δεν έχει ληφθεί εντός 12 ωρών από την προγραμματισμένη χορήγηση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που χάθηκε το συντομότερο δυνατόν. Εάν μια δόση χάθηκε και έχει παρέλθει χρόνος άνω των 12 ωρών, ο ασθενής πρέπει να λάβει μόνο την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Παιδιά τριών ετών και μεγαλύτερα και έφηβοι

Σύμφωνα με τις παιδιατρικές δοσολογικές συστάσεις το Nevirapine/Vocate δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 400 mg μπορεί επίσης να ληφθεί από παιδιά, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα το ενηλίκων, εάν

- είναι ηλικίας  $\geq 8$  ετών και βάρους 43,8 kg ή περισσότερο ή
- είναι ηλικίας  $< 8$  ετών και βάρους 25 kg ή περισσότερο ή
- έχουν επιφάνεια σώματος  $1,17 \text{ m}^2$  ή μεγαλύτερη σύμφωνα με τον τύπο του Mosteller

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και μεγαλύτερους, πρέπει να ελεγχθεί η διαθεσιμότητα μικρότερων δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης π.χ. δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg ή 100 mg.

##### Παιδιά ηλικίας κάτω των τριών ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νεβιραπίνης δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών και για όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, πρέπει να ελεγχθεί η διαθεσιμότητα της φαρμακοτεχνικής μορφής από του στόματος πόσιμου εναιωρήματος άμεσης αποδέσμευσης (παρακαλούμε δείτε την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος).

#### Οδηγίες χειρισμού δοσολογίας

Η συνολική ημερήσια δόση σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400mg για οποιονδήποτε ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται για την ανάγκη λήψης Nevirapine/Vocate κάθε μέρα όπως τους έχει συνταγογραφηθεί.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών με 200 mg/ημέρα, δεν πρέπει να αρχίσουν αγωγή με Nevirapine/Vocate δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έως ότου να υποχωρήσει το εξάνθημα. Το μεμονωμένο εξάνθημα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το αρχικό δοσολογικό σχήμα των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 200 mg μία φορά την ημέρα δε θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και ανοχής.

Ασθενείς που διακόπτουν τη λήψη νεβιραπίνης περισσότερο από 7 ημέρες πρέπει να αρχίσουν ξανά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ακολουθώντας την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων της νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Υπάρχουν τοξικές παρενέργειες, που απαιτούν διακοπή της θεραπείας με Nevirapine/Vocate (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηλικιωμένοι

Η νεβιραπίνη δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση προτείνεται μια επιπλέον δόση 200 mg νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με  $\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 20 \text{ ml/min}$  δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 5.2. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνιστάται οι ασθενείς, μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης,

να λαμβάνουν μια πρόσθετη δόση πόσιμου εναιωρήματος ή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης που αντιπροσωπεύει το 50% της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης πόσιμου εναιωρήματος ή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης η οποία θα βοηθούσε να αντισταθμίσει τις επιδράσεις της αιμοκάθαρσης στην κάθαρση της νεβιραπίνης. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να χρησιμοποιείται νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης. Πρέπει να ελεγχθεί η διαθεσιμότητα αυτών των άλλων κατάλληλων φαρμακοτεχνικών μορφών.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η νεβιραπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χρησιμοποιείται νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα υγρό, να μη θρυμματίζονται ή μασώνται. Το Nevirapine/Vocate μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς στους οποίους επιβλήθηκε η οριστική διακοπή λόγω σοβαρού εξανθήματος ή εξανθήματος που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή κλινικής ηπατίτιδας, εξαιτίας της νεβιραπίνης.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή επίπεδα ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ της θεραπείας μέχρι τα αρχικά επίπεδα ASAT/ALAT (Child-Pugh C) σταθεροποιούνται < 5 ΑΦΤ.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς, που είχαν προηγουμένως τιμές ASAT ή ALAT > 5ΑΦΤ κατά τη διάρκεια θεραπείας με νεβιραπίνη και είχαν επανεμφάνιση διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την επαναχορήγηση της νεβιραπίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα, που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου ελαττωμένων συγκεντρώσεων πλάσματος και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της νεβιραπίνης (βλ. παράγραφο 4.5)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Nevirapine/Vocate θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Nevirapine/Vocate δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο ενεργό αντιρετροϊκό, ως μονοθεραπεία οποιοδήποτε αντιρετροϊκό έχει δείξει να προκαλεί ανοχή.

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με νεβιραπίνη είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων [περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)] και βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατικών και δερματικών αντιδράσεων είναι στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος οποιουδήποτε ηπατικού συμβάντος εξακολουθεί μετά από αυτή την περίοδο και θα πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση ανά συχνά διαστήματα. Το θηλυκό γένος και ο υψηλός αριθμός CD4 κυττάρων ( $>250$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  σε ενήλικες γυναίκες και  $>400$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  σε ενήλικες άνδρες), κατά την έναρξη της θεραπείας με νεβιραπίνη, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν ο ασθενής έχει ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, δηλαδή συγκέντρωση  $\geq 50$  αντίγραφα/ml κατά την έναρξη της νεβιραπίνης. Εφόσον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες κυρίως με ασθενείς με υικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, η νεβιραπίνη δε θα πρέπει να ξεκινά σε ενήλικες γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων μεγαλύτερο από 250 κύτταρα/ $\text{mm}^3$  ή σε ενήλικες άνδρες με αριθμό CD4 κυττάρων μεγαλύτερο από 400 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ , που έχουν ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, εκτός εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη έχει εξελιχθεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, σοβαρή δερματική αντίδραση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να διακόψουν τη νεβιραπίνη και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση. Η νεβιραπίνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται, μετά από σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δοσολογία θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρά, ιδιαίτερα κατά την εισαγωγική περίοδο των 14 πρώτων ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Δερματικές αντιδράσεις

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν στο θάνατο, έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν νεβιραπίνη κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων θεραπείας. Αυτές περιελάμβαναν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αντιδράσεων υπερευαισθησίας χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και σπλαχνική συμμετοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν εμφανίζουν μεμονωμένο εξάνθημα. Η νεβιραπίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα (όπως πυρετός, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυϊκούς ή αρθρικούς πόνους, ή γενικευμένη κακουχία), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Η νεβιραπίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει αντίδραση υπερευαισθησίας (που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα μαζί με γενικά συμπτώματα καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία), βλέπε παράγραφο 4.4.

Η χορήγηση της νεβιραπίνης σε δόσεις μεγαλύτερες αυτών που συνιστώνται μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα και βαρύτητα των δερματικών αντιδράσεων, όπως του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομύολυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση της νεβιραπίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης (40 mg/ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης) δεν απεδείχθη ότι μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος που συνδέεται με τη χορήγηση της νεβιραπίνης και μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του εξανθήματος κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με νεβιραπίνη.

Έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, τέτοιοι είναι: η αδυναμία παρακολούθησης του αρχικού δοσολογικού σχήματος των 200mg ημερησίως κατά την αρχική περίοδο θεραπείας και η μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής συμβουλής. Οι γυναίκες φαίνονται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες για εμφάνιση εξανθήματος, είτε λαμβάνουν νεβιραπίνη είτε λαμβάνουν μία θεραπεία που δεν περιλαμβάνει νεβιραπίνη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μία κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της νεβιραπίνης είναι το εξάνθημα. Θα πρέπει να συμβουλευόνται να ενημερώνουν ταχέως τον γιατρό τους μετά την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος και να αποφεύγουν την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ιατρικής εξέτασης. Η πλειοψηφία των εξανθημάτων που σχετίζονται με τη χορήγηση νεβιραπίνης εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος για πιθανή εμφάνιση εξανθήματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να αρχίζουν το Nevirapine/Vocate δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έως ότου οποιοδήποτε εξάνθημα που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης αποδράμει. Το δοσολογικό σχήμα των 200mg μία φορά την ημέρα νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης δε θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και ανοχής.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει σοβαρού βαθμού εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυαλγίες ή αρθραλγίες ή γενικευμένη κακουχία θα πρέπει να διακόψει το φαρμακευτικό προϊόν και να ζητήσει αμέσως ιατρική εκτίμηση. Σε αυτούς τους ασθενείς η νεβιραπίνη δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί.

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν ένα ύποπτο σε σχέση με την νεβιραπίνη εξάνθημα, θα πρέπει να υποβληθούν σε λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος. Ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές αυξήσεις (ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ) θα πρέπει να διακόψουν μόνιμα την νεβιραπίνη.

Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα όπως πυρετός, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία, η νεβιραπίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά και να μην επαναχορηγηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

### Ηπατικές αντιδράσεις

Βαριά και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανοντας την κεραυνοβόλο θανατηφόρο ηπατίτιδα έχει συμβεί σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε νεβιραπίνη. Οι πρώτες 18 εβδομάδες της θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος η οποία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση. Ο κίνδυνος ηπατικών αντιδράσεων είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας. Εν τούτοις ο κίνδυνος παραμένει και μετά από αυτήν την περίοδο και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε συχνά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση της νεβιραπίνης.

Αυξημένα επίπεδα ASAT ή ALAT > 2.5 ΑΦΤ και/ή συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας γενικότερα, περιλαμβανομένων των σχημάτων που περιέχουν νεβιραπίνη.

Το θηλυκό γένος και ο υψηλότερος αριθμός CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με νεβιραπίνη σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες. Σε μια αναδρομική συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών με νεβιραπίνη δισκία άμεσης αποδέσμευσης, γυναίκες είχαν τριπλάσιο κίνδυνο από τους άνδρες για συμπτωματικές, συχνά



σχετιζόμενες με εξάνθημα, ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5,8% έναντι 2,2%) και ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν και των δύο φύλων με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος με υψηλότερο αριθμό CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με νεβιραπίνη βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματικές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη νεβιραπίνη.

Κυρίως ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων  $> 250$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  είχαν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών εν συγκρίσει με γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων  $< 250$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (11,0% έναντι 0,9%). Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άνδρες με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος και αριθμό CD4 κυττάρων  $> 400$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (6,3% έναντι 1,2% για άνδρες με αριθμό CD4 κυττάρων  $< 400$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με βάση τον αριθμό των CD4 κυττάρων δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (δηλαδή  $< 50$  αντίγραφα/ml) ιικό φορτίο πλάσματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ηπατικές αντιδράσεις αποτελούν σοβαρή τοξική επίδραση της νεβιραπίνης και γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων. Θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ηπατίτιδα θα πρέπει να τους οδηγήσει στη διακοπή της νεβιραπίνης και στην άμεση αναζήτηση ιατρικής εκτίμησης, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους των ηπατικών λειτουργιών.

#### Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Κλινικές χημικές δοκιμές, οι οποίες περιλαμβάνουν εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν την έναρξή της αγωγής με νεβιραπίνη και σε κατάλληλα διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας με τη χορήγηση νεβιραπίνης, ορισμένες στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν περιγραφεί συχνά και δεν αποτελούν απαραίτητα αντένδειξη για τη χρήση της νεβιραπίνης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις της γGT δεν αποτελούν αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας.

Παρακολούθηση των ηπατικών εξετάσεων θα πρέπει να γίνεται κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας, τον 3<sup>ο</sup> μήνα και μετά ανά τακτά διαστήματα. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα και/ή υπερευαισθησία.

Για ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε δοσολογικό σχήμα με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως και αλλάζουν σε Nevirapine/Vocate παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως δεν υπάρχει ανάγκη μεταβολής στο πρόγραμμα παρακολούθησής τους.

Εάν η ASAT ή η ALAT είναι  $\geq 2,5$  ΑΦΤ πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε οι ηπατικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά τη διάρκεια τακτικών επισκέψεων στην κλινική. Η νεβιραπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ASAT ή ALAT  $> 5$  ΑΦΤ προ θεραπείας μέχρι οι αρχικές τιμές ASAT/ALAT σταθεροποιηθούν  $< 5$  ΑΦΤ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γιατροί και ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για πρόδρομα σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως ανορεξία, ναυτία, ίκτερο, χολερυθρινουρία, αχολικά κόπρανα, ηπατομεγαλία ή ευαισθησία στο ήπαρ. Οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν οδηγίες για αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιαστούν τα ανωτέρω.

Εάν η ASAT ή η ALAT αυξηθεί >5 ΑΦΤ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η νεβιραπίνη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Εάν ASAT και ALAT επιστρέψουν στις αρχικές τιμές και εάν ο ασθενής δεν είχε κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, εξανθήματος, γενικά συμπτώματα ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά οργανικής δυσλειτουργίας, είναι πιθανόν κατά περίπτωση να επαναχορηγηθεί νεβιραπίνη με το εισαγωγικό δοσολογικό σχήμα ενός δισκίου άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης των 200 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες ακολουθούμενο από ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης των 400 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Εάν επανεμφανισθούν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, η νεβιραπίνη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν επισυμβεί κλινική ηπατίτιδα που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, ναυτία, έμετο, ίκτερο ΚΑΙ εργαστηριακά ευρήματα (όπως μέτριες ή βαριές διαταραχές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (εκτός της γGT)), η νεβιραπίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά. Το Nevirapine/Vocate δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή λόγω κλινικής ηπατίτιδας από νεβιραπίνη.

#### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νεβιραπίνης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί για ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές παθήσεις. Η νεβιραπίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να επιδεικνύεται αυξημένη προσοχή όταν η νεβιραπίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για βαριές και δυνητικά θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιιικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε να λάβετε επίσης υπόψη τις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Εάν υπάρξει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, παροδική ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετασθεί.

#### Άλλες προειδοποιήσεις

Προφύλαξη μετά την Έκθεση: Έχει αναφερθεί βαριά ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας για την οποία χρειάστηκε μεταμόσχευση, σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη, που έλαβαν πολλαπλές δόσεις νεβιραπίνης στο πλαίσιο χημειοπροφύλαξης μετά από έκθεση (post-exposure prophylaxis –PEP), μία μη εγκεκριμένη χρήση. Η χρήση της νεβιραπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ειδική μελέτη για PEP, ιδιαίτερα όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά.

Η θεραπεία συνδυασμού με νεβιραπίνη δεν είναι μία θεραπευτική αγωγή των ασθενών που έχουν επιμολυνθεί με HIV-1· οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν νόσους που σχετίζονται με προχωρημένη HIV-1 λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Nevirapine/Vocate δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης, ορμονικές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων εκτός από την οξική μεδροξυπρογεστερόνη (DMPA) αφού η νεβιραπίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Γι' αυτόν

το λόγο, και προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης με φράγμα (πχ. προφυλακτικά). Επίσης όταν χρησιμοποιούνται μετα-εμμηνοπαυσιακές ορμόνες το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της χορήγησης της νεβιραπίνης, θα πρέπει να παρακολουθείται.

**Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:**

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες, η νεβιραπίνη έχει συσχετισθεί με μια αύξηση στην HDL-χοληστερόλη και μια γενική βελτίωση συνολικά στο ποσοστό της HDL-χοληστερόλης. Ωστόσο, απουσία συγκεκριμένων μελετών, η κλινική επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Επιπρόσθετα, η νεβιραπίνη δεν έχει δείξει να προκαλεί διαταραχές της γλυκόζης.

**Οστεονέκρωση:** Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

**Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος:** Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι δε συνιστάται η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και νεβιραπίνης. Επιπροσθέτως, δε συνιστάται ο συνδυασμός με Nevirapine/Vocate των ακόλουθων ουσιών: εφαιβιρένζη, κετοκοναζόλη, δελαβιρδίνη, ετραβιρίνη, ριλπιβιρίνη, ελβιτεγκραβίρη (σε συνδυασμό με κομπισιστάτη), αταζαναβίρη (σε συνδυασμό με ριτοναβίρη), βοσεπρεβίρη, φοσαβρεναβίρη (εάν δε συγχορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με ζιδοβουδίνη. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν νεβιραπίνη και ζιδοβουδίνη ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ζιδοβουδίνη ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.

**Λακτόζη:** Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Nevirapine/Vocate περιέχουν 375 mg λακτόζης ανά μέγιστη προτεινόμενη δόση.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, π.χ. γαλακτοζαιμία, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει την εμφάνιση καταλοιπίων στα κόπρανα που μπορεί να μοιάζουν με ανέπαφα δισκία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής, αυτό δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την θεραπευτική



ανταπόκριση. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν ένα τέτοιο συμβάν, θα πρέπει να διαβεβαιωθεί η έλλειψη επιπτώσεων στη θεραπευτική ανταπόκριση.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα επόμενα στοιχεία συγκεντρώθηκαν με τη χρήση νεβιραπίνης δισκία άμεσης αποδέσμευσης αλλά αναμένεται να εφαρμοσθούν σε όλες τις φαρμακευτικές μορφές.

Η νεβιραπίνη είναι επαγωγέας του CYP3A και ενδεχομένως του CYP2B6, με τη μέγιστη επαγωγή να λαμβάνει χώρα εντός 2-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας πολλαπλής δόσης.

Ουσίες που ακολουθούν αυτή τη μεταβολική οδό μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος όταν συγχωρηθούν με τη νεβιραπίνη. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το P450 όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με νεβιραπίνη.

Η απορρόφηση της νεβιραπίνης δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μορφοποιούνται με κάποιον αλκαλικό ρυθμιστικό παράγοντα.

Τα δεδομένα αλληλεπίδρασης παρουσιάζονται ως τιμή γεωμετρικού μέσου με διάστημα εμπιστοσύνης 90 %. ΔΠ = Δεν Προσδιορίστηκε, ↑ = Αύξηση, ↓ = Μείωση, ↔ = Μη ύπαρξη επίδρασης

Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b>		
<b>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
Διδανοσίνη 100-150 mg BID	Διδανοσίνη AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Διδανοσίνη C <sub>min</sub> ΔΠ Διδανοσίνη C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Η διδανοσίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Εμτρισιταβίνη	Η εμτρισιταβίνη δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP 450).	Το Nevirapine/Vocate και η εμτρισιταβίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Αβακαβίρη	Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε τις ισομορφές του κυτόχρωματος P450.	Το Nevirapine/Vocate και η αβακαβίρη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Λαμβουδίνη 150 mg BID	Δεν υπάρχουν μεταβολές στη φαινόμενη κάθαρση και τον όγκο κατανομής της λαμβουδίνης, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση επαγωγής της νεβιραπίνης στην κάθαρση της λαμβουδίνης.	Η λαμβουδίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Σταβουδίνη: 30/40 mg BID	Σταβουδίνη AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Σταβουδίνη C <sub>min</sub> ΔΠ Σταβουδίνη C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Νεβιραπίνη: σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, τα επίπεδα της εμφανίζονται αμετάβλητα.	Η σταβουδίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Τενοφοβίρη 300 mg QD	Τα επίπεδα πλάσματος της τενοφοβίρης παραμένουν αμετάβλητα όταν συγχωρηγείται με νεβιραπίνη.  Τα επίπεδα πλάσματος της νεβιραπίνης δεν μεταβλήθηκαν κατά τη συγχωρήγηση με τενοφοβίρη.	Η τενοφοβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ζιδοβουδίνη 100-200 mg TID	Ζιδοβουδίνη AUC ↓0,72 (0,60-0,96) Ζιδοβουδίνη C <sub>min</sub> ΔΠ Ζιδοβουδίνη C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Νεβιραπίνη: Η ζιδοβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της.	Η ζιδοβουδίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.  Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με ζιδοβουδίνη. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν νεβιραπίνη και ζιδοβουδίνη ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ζιδοβουδίνης ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.

#### **Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μετεγραφάσης (NNRTIs)**

Εφαβιρένζη 600 mg QD	Εφαβιρένζη AUC ↓0,72 (0,66-0,86) Εφαβιρένζη C <sub>min</sub> ↓0,68 (0,65-0,81) Εφαβιρένζη C <sub>max</sub> ↓0,88 (0,77-1,01)	Η συγχωρήγηση της εφαβιρένζης και του Nevirapine/Vocate δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4), εξαιτίας επιπρόσθετης τοξικότητας και μη οφέλους στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον κάθε NNRTI μεμονωμένα (για τα αποτελέσματα της μελέτης 2NN, βλ. παράγραφο 5.1 Νεβιραπίνη σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης).
Δελαβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine/Vocate με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη	Ταυτόχρονη χρήση της ετραβιρίνης με νεβιραπίνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της ετραβιρίνης στο πλάσμα και απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ετραβιρίνης.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine/Vocate με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine/Vocate με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Αναστολείς Πρωτεάσης (Pis)**

Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg QD 400/100mg QD	Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη <u>300/100 mg</u> : Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη AUC ↓0,58 (0,48-0,71) Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη C <sub>min</sub> ↓0,28 (0,20-0,40) Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη C <sub>max</sub> ↓0,72 (0,60-0,86)  Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη <u>400/100 mg</u> : Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη AUC ↓0,81 (0,65-1,02) Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη C <sub>min</sub> ↓0,41 (0,27-0,60)	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση αταζαναβίρη/ριτοναβίρη και Nevirapine/Vocate (βλ. παράγραφο 4.4).
---	---	--

	<p>Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη <math>C_{\max}</math> ↓ 1,02 (0,85-1,24) (σε σύγκριση με 300/100 mg χωρίς νεβιραπίνη)</p> <p>Νεβιραπίνη AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\min}</math> ↑ 1,32 (1,22-1,43)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\max}</math> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg BID	<p>Δαρουναβίρη AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)</p> <p>Δαρουναβίρη <math>C_{\min}</math> ↔ 1,02 (0,79-1,32)</p> <p>Δαρουναβίρη <math>C_{\max}</math> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Νεβιραπίνη AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\min}</math> ↑ 1,47 (1,20-1,82)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\max}</math> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Η δαρουναβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Φοσαβρεναβίρη 1.400 mg BID	<p>Φοσαβρεναβίρη AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)</p> <p>Φοσαβρεναβίρη <math>C_{\min}</math> ↓ 0,65 (0,49-0,85)</p> <p>Φοσαβρεναβίρη <math>C_{\max}</math> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Νεβιραπίνη AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\min}</math> ↑ 1,34 (1,21-1,49)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\max}</math> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της φοσαβρεναβίρης και του Nevirapine/Vocate, εάν η φοσαβρεναβίρη δεν συγχωρηγείται με ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).
Φοσαβρεναβίρη/ριτοναβίρη 700/100 mg BID	<p>Φοσαβρεναβίρη/ριτοναβίρη AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)</p> <p>Φοσαβρεναβίρη/ριτοναβίρη <math>C_{\min}</math> ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Φοσαβρεναβίρη/ριτοναβίρη <math>C_{\max}</math> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Νεβιραπίνη AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\min}</math> ↑ 1,22 (1,10-1,35)</p> <p>Νεβιραπίνη <math>C_{\max}</math> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Η φοσαβρεναβίρη/ριτοναβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (ΑΝΤΙ-ΕΝΣΩΜΑΤΑΣΕΩΣ)</b>		
Ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κομπισιστάτη, ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A, αναστέλλει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα, καθώς και άλλες μεταβολικές οδούς. Συνεπώς, η συγχωρήγηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των επιπέδων πλάσματος της κομπισιστάτης και του Nevirapine/Vocate.	Η συγχωρήγηση του Nevirapine/Vocate με ελβιτεγκραβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ραλτεγκραβίρη 400 mg BID	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Λόγω της μεταβολικής οδού της ραλτεγκραβίρης δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Η ραλτεγκραβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID	<p>Κλαριθρομυκίνη AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)</p> <p>Κλαριθρομυκίνη <math>C_{\min}</math> ↓ 0,44 (0,30-0,64)</p> <p>Κλαριθρομυκίνη <math>C_{\max}</math> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Μεταβολίτης 14-OH κλαριθρομυκίνης AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Μεταβολίτης 14-OH κλαριθρομυκίνης</p>	Η έκθεση στην κλαριθρομυκίνη ήταν σημαντικά μειωμένη. Η έκθεση στον 14-OH μεταβολίτη αυξήθηκε. Λόγω του ότι ο δραστικός μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης έχει μειωμένη δραστηριότητα έναντι του ενδοκυττάριου συμπλέγματος <i>Mycobacterium avium</i> η συνολική δραστηριότητα εναντίον του παθογόνου μπορεί να

	$C_{\min} \leftrightarrow 0$ (0,68-1,49) Μεταβολίτης 14-OH κλαριθρομυκίνης $C_{\max} \uparrow 1,47$ (1,21-1,80)  Νεβιραπίνη AUC $\uparrow 1,26$ Νεβιραπίνη $C_{\min} \uparrow 1,28$ Νεβιραπίνη $C_{\max} \uparrow 1,24$ σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	μειωθεί. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές της κλαριθρομυκίνης αγωγές, όπως η αξιθρομυκίνη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
Ριφαμπουτίνη 150 ή 300 mg QD	Ριφαμπουτίνη AUC $\uparrow 1,17$ (0,98-1,40) Ριφαμπουτίνη $C_{\min} \leftrightarrow 1.07$ (0.84-1.37) Ριφαμπουτίνη $C_{\max} \uparrow 1.28$ (1.09-1.51)  Μεταβολίτης 25-O-δεσακετυλοφουραφουτίνη AUC $\uparrow 1,24$ (0,84-1,84) Μεταβολίτης 25-O-δεσακετυλοφουραφουτίνη $C_{\min} \uparrow 1,22$ (0,86-1,74) Μεταβολίτης 25-O-δεσακετυλοφουραφουτίνη $C_{\max} \uparrow 1,29$ (0,98-1,68)  Αναφέρθηκε μια κλινικά μη σχετική αύξηση στη φαινόμενη κάθαρση της νεβιραπίνης (κατά 9%) σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν παρατηρείται σημαντική αλληλεπίδραση στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ριφαμπουτίνης και του Nevirapine/Vocate. Η ριφαμπουτίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στη ριφαμπουτίνη και μπορεί να βρεθούν σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα από την ριφαμπουτίνη. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg QD	Ριφαμπικίνη AUC $\leftrightarrow 1,11$ (0,96-1,28) Ριφαμπικίνη $C_{\min}$ ΔΠ Ριφαμπικίνη $C_{\max} \leftrightarrow 1,06$ (0,91-1,22)  Νεβιραπίνη AUC $\downarrow 0,42$ Νεβιραπίνη $C_{\min} \downarrow 0,32$ Νεβιραπίνη $C_{\max} \downarrow 0,50$ σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της ριφαμπικίνης και του Nevirapine/Vocate (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν αγωγή σε ασθενείς που έχουν επίσης υποστεί λοίμωξη από φυματίωση και χρησιμοποιούν θεραπευτική αγωγή που περιέχει Nevirapine/Vocate θα πρέπει να εξετάσουν τη συγχωρήγηση της ριφαμπουτίνης
<b>ANTIMYKHHTIAΣIKA</b>		
Φλουκοναζόλη 200 mg QD	Φλουκοναζόλη AUC $\leftrightarrow 0,94$ (0,88-1,01) Φλουκοναζόλη $C_{\min} \leftrightarrow 0,93$ (0,86-1,01) Φλουκοναζόλη $C_{\max} \leftrightarrow 0,92$ (0,85-0,99)  Νεβιραπίνη: έκθεση $\uparrow 100\%$ σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα όταν η νεβιραπίνη χορηγήθηκε μόνη της.	Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο Nevirapine/Vocate, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Ιτρακοναζόλη 200 mg QD	Ιτρακοναζόλη AUC $\uparrow 0,39$ Ιτρακοναζόλη $C_{\min} \downarrow 0,13$ Ιτρακοναζόλη $C_{\max} \downarrow 0,62$  Νεβιραπίνη: δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της νεβιραπίνης.	Θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης της ιτρακοναζόλης όταν αυτοί οι δύο παράγοντες χορηγούνται ταυτόχρονα.
Κετοκοναζόλη 400 mg QD	Κετοκοναζόλη AUC $\downarrow 0,28$ (0,20-0,40) Κετοκοναζόλη $C_{\min}$ ΔΠ Κετοκοναζόλη $C_{\max} \downarrow 0,56$ (0,42-0,73)	Συνιστάται να μην συγχωρηθούν ταυτόχρονα η κετοκοναζόλη και το Nevirapine/Vocate (βλ. παράγραφο 4.4).

	Νεβιραπίνη: επίπεδα πλάσματος: ↑1,15-1,28 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	
<b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ C</b>		
Αδεφοβίρη	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της νεβιραπίνης από την αδεφοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η αδεφοβίρη δεν επηρέασε κάποια από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η αδεφοβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Βοσεπρεβίρη	Η βοσεπρεβίρη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4/5. Η συγχωρήγηση της βοσεπρεβίρης με φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A4/5 θα μπορούσε να αυξήσει ή να μειώσει την έκθεση. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της βοσεπρεβίρης μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με έναν NNRTI με παρόμοια μεταβολική οδό με τη νεβιραπίνη. Η κλινική έκβαση αυτής της παρατηρούμενης μείωσης των ελάχιστων συγκεντρώσεων της βοσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.	Δε συνιστάται η συγχωρήγηση βοσεπρεβίρης και Nevirapine/Vocate (βλ. παραγραφο 4.4)
Εντεκαβίρη	Η εντεκαβίρη δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της εντεκαβίρης, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η εντεκαβίρη και το Nevirapine/Vocate μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες άλφα 2a και άλφα 2b)	Οι ιντερφερόνες δεν έχουν γνωστή επίδραση στο CYP 3A4 ή το 2B6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Οι ιντερφερόνες και το Nevirapine/Vocate μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ριμπαβιρίνη	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της νεβιραπίνης από την ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ριμπαβιρίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τοξικότητας ότι η ριμπαβιρίνη επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η ριμπαβιρίνη και το Nevirapine/Vocate μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.



Τελαπρεβίρη	Η τελαπρεβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A και είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Άλλα ένζυμα μπορεί να εμπλέκονται στο μεταβολισμό. Η συγχορήγηση της τελαπρεβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A και/ή την P-gp μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της τελαπρεβίρης στο πλάσμα. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων της τελαπρεβίρης με νεβιραπίνη, ωστόσο, μελέτες αλληλεπίδρασης της τελαπρεβίρης με NNRTI με παρόμοια μεταβολική οδό με τη νεβιραπίνη έδειξε μειωμένα επίπεδα και των δύο. Τα αποτελέσματα των μελετών DDI της τελαπρεβίρης με εφαιβιρένζη υποδεικνύουν ότι πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται τελαπρεβίρη με επαγωγείς του P450.	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται τελαπρεβίρη με νεβιραπίνη. Εάν συγχορηγηθεί με Nevirapine/Vocate, θα πρέπει να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης της τελαπρεβίρης.
Τελμιβουδίνη	Η τελμιβουδίνη δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της τελμιβουδίνης, δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η τελμιβουδίνη και το Nevirapine/Vocate μπορεί να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ</b>		
Σιμετιδίνη	Σιμετιδίνη: δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της σιμετιδίνης. Νεβιραπίνη $C_{min}$ ↑ 1,07	Η σιμετιδίνη και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση μεταξύ της νεβιραπίνης και του αντιθρομβωτικού παράγοντα βαρφαρίνης είναι σύνθετη, με την πιθανότητα τόσο για αυξήσεις, όσο και για μειώσεις στο χρόνο πήξης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.	Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αντιπηκτικής δράσης.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Οξική μεδροξυπρογεστερόνη (DMPA) 150 mg κάθε 3 μήνες	AUC ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ DMPA $C_{min}$ ↔  Νεβιραπίνη AUC ↑ 1,20 Νεβιραπίνη $C_{max}$ ↑ 1,20	Η συγχορήγηση του Nevirapine/Vocate δεν μετέβαλε τις επιδράσεις καταστολής της ωορρηξίας του DMPA. Το DMPA και το Nevirapine/Vocate μπορούν να συγχρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE $C_{min}$ ΔΠ EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης σε γυναίκες που λαμβάνουν Nevirapine/Vocate (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις ορμονικών αντισυλληπτικών (από του στόματος ή από άλλες οδούς χορήγησης) εκτός από το DMPA σε συνδυασμό με το Nevirapine/Vocate

		σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Nορεθινδρόνη (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ΔΠ NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Εξατομικευμένη κατ' ασθενή δοσολογία μεθαδόνης	Μεθαδόνη AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Μεθαδόνη C <sub>min</sub> ΔΠ Μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα με μεθαδόνη και ξεκινούν αγωγή με Nevirapine/Vocate θα πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις στέρησης και η δόση της μεθαδόνης θα πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
St John's Wort (βαλσαμόχορτο)	Τα επίπεδα ορού της νεβιραπίνης μπορούν να μειωθούν από την ταυτόχρονη χρήση του φυτικού παρασκευάσματος St John's Wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Αυτό οφείλεται στην επαγωγή των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων και/ή των πρωτεϊνών μεταφορέων από το St John's Wort.	Δεν πρέπει να συγχωρηθούν φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John's Wort και Nevirapine/Vocate (βλ.παράγραφο 4.3). Εάν ο ασθενής ήδη λαμβάνει St John's Wort ελέγξτε τα επίπεδα της νεβιραπίνης και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε το St John's Wort. Τα επίπεδα της νεβιραπίνης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's Wort. Η δόση του Nevirapine/Vocate μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση. Το φαινόμενο επαγωγής μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's Wort.

#### Άλλες πληροφορίες :

Μεταβολίτες της νεβιραπίνης: Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι ο σχηματισμός υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της νεβιραπίνης δεν επηρεάστηκε από την παρουσία δαψόνης, ριφαμπουτίνης, ριφαμπικίνης και τριμεθοπρίμης/sulfamethoxazole. Η κετοконаζόλη και η ερυθρομυκίνη ανέστειλαν σημαντικά το σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της νεβιραπίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες με πρόθεση τεκνοποίησης/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, εφόσον η νεβιραπίνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραγράφους 4.4 & 4.5).

##### Κύηση

Τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε εγκύους δε δείχνουν καμία δυσπλασία ή εμβρυική/νεογεννητική τοξικότητα. Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε επίμυες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα. (βλ. παράγραφο 5.3) Σε εγκύους γυναίκες δεν υπάρχουν κατάλληλες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται νεβιραπίνη σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ηπατοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε γυναίκες με μετρήσεις CD4 κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm<sup>3</sup> με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος (50 ή περισσότερα αντίγραφα/ml), αυτές οι συνθήκες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε απόφαση θεραπείας. (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ότι η απουσία αυξημένου κινδύνου τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία που ξεκινούν τη νεβιραπίνη, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml του HIV-1 πλάσματος) και αριθμό CD4 κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ισχύει και για τις έγκυες γυναίκες. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν αυτό το θέμα απέκλειαν ειδικά τις έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν

εκπροσωπούνται επαρκώς στις μελέτες πολλαπλών κοορτών, καθώς και στις μετα-αναλύσεις.

#### Θηλασμός

Η νεβιραπίνη εύκολα διασχίζει τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Συνιστάται, οι μητέρες που έχουν μολυνθεί με HIV να μη θηλάζουν τα παιδιά τους προς αποφυγή πιθανής μετάδοσης του HIV και μητέρες που λαμβάνουν νεβιραπίνη θα πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό.

#### Γονιμότητα

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας εμφανίστηκαν σε επίμυες.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νεβιραπίνη. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση πρέπει να αποφύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι περισσότεροι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης συμπεριλαμβανομένης της αρχικής φάσης με άμεσης αποδέσμευσης) στις κλινικές δοκιμές 1100.1486 (VERxVE) ήταν εξάνθημα, ναυτία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, κεφαλαλγία, κόπωση, ηπατίτιδα, κοιλιακό άλγος, διάρροια και πυρετός. Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες για τα δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης οι οποίες δεν έχουν αναγνωρισθεί προηγουμένως για τα δισκία νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης και πόσιμο εναίωρημα.

Τα στοιχεία για τη νεβιραπίνη από τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος έχουν δείξει ότι οι πλέον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens- Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η βαριά ηπατίτιδα/ηπατική ανεπάρκεια και η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και γενικά συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση δισκίων νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν αναφερθεί. Οι συχνότητες που δίνονται παρακάτω έχουν βασισθεί σε μη επεξεργασμένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στα νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης (αρχική φάση, πίνακας 1) και στα νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (τυχαιοποιημένη φάση/ φάση συντήρησης, πίνακας 2) σε ομάδες της κλινικής μελέτης 1100.1486 με 1.068 ασθενείς που εκτέθηκαν σε νεβιραπίνη με σταθερή αγωγή τενοφοβίρη/ εμτρισιταβίνη.

Η συχνότητα καθορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες παραδοχές: πολύ συχνά ( $\geq 1/10$ ), συχνά ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), μη συχνά ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνια ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνια ( $< 1/10.000$ )

### **Πίνακας 1: Αρχική φάση με Νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης**

*Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος*

Όχι συχνά	κοκκιοκυτταροπενία
Σπάνια	αναιμία

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Όχι συχνά	υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και
-----------	---

της κνίδωσης), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινιφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνά κεφαλαλγία

*Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Συχνά κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια

Όχι συχνά έμετος

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Όχι συχνά ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

Σπάνια ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή ηπατοτοξικότητας) (0,09%)

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού*

Συχνά εξάνθημα (6,7 %)

Όχι συχνά σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0,2%), αγγειοοίδημα, κνίδωση

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Όχι συχνά αρθραλγία, μυαλγία

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Συχνά κόπωση, πυρεξία

*Παρακλινικές εξετάσεις*

Όχι συχνά μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία), μειωμένος φώσφορος αίματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση

**Πίνακας 2: Φάση συντήρησης με νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης**

*Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος*

Όχι συχνά αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Όχι συχνά υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινιφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνά κεφαλαλγία

*Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Συχνά κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Συχνά ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή ηπατοτοξικότητας) (1,6%)

Όχι συχνά ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού*

Συχνά εξάνθημα (5,7 %)

Όχι συχνά σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0,6%), αγγειοοίδημα, κνίδωση

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Όχι συχνά αρθραλγία, μυαλγία

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Συχνά κόπωση

Όχι συχνά πυρεξία

*Παρακλινικές εξετάσεις*

Συχνά μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία), μειωμένος φώσφορος αίματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες προσδιορίστηκαν σε άλλες μελέτες με νεβιραπίνη ή παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 1100.1486.

Καθώς κοκκιοκυτταροπενία, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση, ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος), κνίδωση, μειωμένος φώσφορος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν παρατηρήθηκαν κατά την αρχική φάση με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486 η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν στη νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης στην αρχική φάση της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης 1100.1486 (n=1.068).

Αναλόγως, καθώς αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία, αναφυλακτική αντίδραση, ίκτερος, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος), αγγειοοίδημα, μειωμένος φώσφορος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν παρατηρήθηκαν κατά την φάση συντήρησης με δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486 η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν στη νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης στη φάση συντήρησης της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης 1100.1486 (n=505).

*Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί όταν η νεβιραπίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες: παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια και θρομβοκυτοπενία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά σχετίζονται με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και μπορεί να αναμένεται να συμβούν όταν η νεβιραπίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, παρ' όλα αυτά δεν είναι πιθανόν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές να οφείλονται στην αγωγή με νεβιραπίνη. Σύνδρομο ηπατικής – νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σπάνια.

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Δέρμα και υποδόριοι ιστοί*

Η πλέον συχνή κλινική τοξικότητα της νεβιραπίνης είναι το εξάνθημα. Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιου έως μέτριου βαθμού, κηλιδοβλατιδώδη ερυθματώδη δερματικά εξανθήματα, κνησμώδη ή μη, και εντοπίζονται στον κορμό, στο πρόσωπο και στα άκρα. Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης,



αγγειοοιδήματος και κνίδωσης) έχει αναφερθεί. Τα εξανθήματα εμφανίζονται μεμονωμένα ή στα πλαίσια φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενα από εξάνθημα με γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, με σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία.

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νεβιραπίνη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις SJS, TEN και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα. Η πλειονότητα των σοβαρών εξανθημάτων συνέβη μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, ενώ ένας χρειάστηκε και χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη 1100.1486 (VERxVE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκή θεραπεία, έλαβαν μια αρχική δόση νεβιραπίνης 200 mg άμεσης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες (n=1.068) και μετά τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν νεβιραπίνη 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως ή νεβιραπίνη 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τενοφοβίρη + εμτρισιταβίνη ως βασική θεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας περιελάμβαναν τις επισκέψεις ασθενών μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της 144<sup>ης</sup> εβδομάδας της μελέτης. Αυτό περιλαμβάνει επίσης, δεδομένα ασφαλείας για τις επισκέψεις ασθενών για την μετά την 144<sup>η</sup> εβδομάδα ανοιχτής επισήμανσης επέκταση (στην οποία μπορούσαν να εισέλθουν ασθενείς από οποιαδήποτε ομάδα αγωγής οι οποίοι ολοκλήρωσαν την 144<sup>η</sup> εβδομάδα τυφλής φάσης). Σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα που θεωρήθηκε συσχετιζόμενο με τη θεραπεία με νεβιραπίνη συνέβη σε 1.1% των ασθενών κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης στις ομάδες με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης. Σοβαρό εξάνθημα συνέβη στο 1.4% και 0.2% των ομάδων με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης και νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης αντίστοιχα κατά τη τυχαιοποιημένη φάση. Δεν καταγράφηκαν απειλητικά για τη ζωή (βαθμού 4) συμβάντα εξανθήματος που θεωρήθηκαν σχετικά με τη νεβιραπίνη κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης. Δεν καταγράφηκαν απειλητικά για τη ζωή (Βαθμού 4) συμβάντα εξανθήματος που θεωρήθηκαν σχετικά με τη νεβιραπίνη κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης. Έξι περιστατικά του Συνδρόμου Stevens-Johnson αναφέρθηκαν στη μελέτη, όλα εκτός από ένα συνέβησαν εντός των πρώτων 30 ημερών της θεραπείας με νεβιραπίνη.

Στη μελέτη 1100.1526 (TRANxITION) ασθενείς σε θεραπεία με νεβιραπίνη 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 18 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νεβιραπίνη 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα (n=295) ή να παραμείνουν στη θεραπεία με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης (n=148). Σε αυτή τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε εξάνθημα βαθμού 3 ή 4 σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

#### *Ηπαρ-χοληφόροι*

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων είναι αυξήσεις των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (LFTs) περιλαμβανομένων των ALAT, ASAT, γGT, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων της γGT είναι η πιο συχνή εργαστηριακή διαταραχή. Περιπτώσεις ικτέρου έχουν αναφερθεί. Περιπτώσεις ηπατίτιδας (σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης θανατηφόρου κεραυνοβόλου ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν νεβιραπίνη. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση σοβαρής ηπατικής επιπλοκής ήταν οι αυξημένες τιμές στις ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη 1100.1486 (VERxVE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έλαβαν μια αρχική δόση νεβιραπίνης 200 mg άμεσης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και μετά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νεβιραπίνη 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως ή νεβιραπίνη 400mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τενοφοβίρη + εμτρισιταβίνη ως βασική θεραπεία. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με αριθμό CD4 κυττάρων < 250 κύτταρα/mm<sup>3</sup> για τις γυναίκες και < 400 κύτταρα/mm<sup>3</sup> για τους άντρες. Στοιχεία για πιθανά συμπτώματα ηπατικών συμβάντων συλλέχτηκαν προοπτικά σε αυτή τη μελέτη. Τα στοιχεία ασφαλείας περιλαμβάνουν όλες τις επισκέψεις ασθενών μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της 144<sup>ης</sup> εβδομάδας της μελέτης. Η επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης ήταν 0,5%. Μετά την αρχική περίοδο η επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων ήταν 2,4% στην ομάδα με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης και 1.6%

στην ομάδα με νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Συνολικά, υπήρχε συγκρίσιμη επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων μεταξύ των ανδρών και γυναικών που εντάχθηκαν στη VERxVE.

Στη μελέτη 1100.1526 (TRANxITION), δεν παρατηρήθηκαν κλινικά ηπατικά συμβάντα βαθμού 3 ή 4 σε καμία από τις ομάδες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με την εμπειρία από κλινική δοκιμή με νεβιραπίνη δισκία άμεσης αποδέσμευσης και πόσιμο εναιώρημα σε 361 παιδιατρικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με ZDV ή/ και ddI, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη νεβιραπίνη ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Η ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (ACTG 180) η ακοκκιοκυτταραιμία που εκτιμήθηκε ως σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν εμφανίστηκε σε 5/37 (13.5%) ασθενείς. Στην ACTG 245, μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η συχνότητα της σοβαρής σχετιζόμενης με το φαρμακευτικό προϊόν ακοκκιοκυτταραιμία ήταν 5/305 (1.6%). Σε αυτό το πληθυσμό έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens- Johnson ή μεταβατικού συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

#### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της νεβιραπίνης δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 800 έως 6000 mg ημερησίως για 15 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν οίδημα, οζώδες ερύθημα, κόπωση, πυρετό, πονοκέφαλο, αϋπνία, ναυτία, πνευμονικές διηθήσεις, εξάνθημα, ίλιγγο, έμετο, αύξηση των τρανσαμινασών και απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι επιδράσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή της νεβιραπίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό βαρείας ακούσιας υπερδοσολογίας σε νεογνό. Η ληφθείσα δόση ήταν 40 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/kg/ημέρα. Ήπια μεμονωμένη ουδετεροπενία και υπερλακτιναμία παρατηρήθηκε, οι οποίες παρήλθαν εντός μίας εβδομάδος χωρίς καμία κλινική εμπλοκή. Ένα χρόνο μετά, η ανάπτυξη του παιδιού παρέμενε φυσιολογική.

## **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταστάτες για συστηματική χρήση, μη – νουκλεοσιδικοί αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC J05AG01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η νεβιραπίνη είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η νεβιραπίνη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1, αλλά δεν έχει βιολογικώς σημαντική ανασταλτική επίδραση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-2 ή στις DNA πολυμεράσες α,β,γ, ή δ των ευκαρυωτικών κυττάρων.

#### In vitro αντιική δραστηριότητα

Η νεβιραπίνη έχει μια διάμεση τιμή EC<sub>50</sub> (συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή) 63 nM έναντι μιας ομάδας M HIV-1 στελεχών των κλάδων A, B, C, D, F, G και H, και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών

(CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG και CRF12\_BF που πολλαπλασιάζονται σε κύτταρα 293 ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού. Σε μια ομάδα 2.923 κλινικών στελεχών του κυρίαρχου υποτύπου B HIV-1, η διάμεση τιμή EC<sub>50</sub> ήταν 90 nM. Παρόμοιες τιμές EC<sub>50</sub> επιτυγχάνονται όταν η αντιική δραστηριότητα της νεβιραπίνης μετράται σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, σε μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα ή σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές. Η νεβιραπίνη δεν έδειξε καθόλου αντιική δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι της ομάδας Ο στελεχών HIV-1 και στελεχών HIV-2.

Η νεβιραπίνη σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη έδειξε ισχυρή *in vitro* ανταγωνιστική αντι-HIV-1 δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.5) και ήταν προσθετικά ανταγωνιστική με τον αναστολέα της πρωτεάσης ριτοναβίρη ή τον αναστολέα σύντηξης ενφουβιρίτιδη. Η νεβιραπίνη έδρασε προσθετικά στην συνεργική αντι-HIV-1 δραστηριότητα σε συνδυασμό με τους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, σακουιναβίρη και τιπραναβίρη, και τους NRTIs αβακαβίρη, διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη και ζιδοβουδίνη. Την αντι-HIV-1 δραστηριότητα της νεβιραπίνης ανταγωνίζονταν *in vitro* το αντι-HBV φαρμακευτικό προϊόν adefovir και το αντι-HCV φαρμακευτικό προϊόν ριμπαβιρίνη.

### Αντοχή

Στελέχη του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία (100-250 φορές) στη νεβιραπίνη έχουν αναπτυχθεί σε κυτταρική καλλιέργεια. Γονοτυπική ανάλυση έδειξε μεταλλάξεις στα γονίδια Y181C και/ή V106A του HIV-1 RT ανάλογα με το στέλεχος του ιού και την κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε. Ο χρόνος ανάπτυξης αντοχής στη νεβιραπίνη στην κυτταρική καλλιέργεια δε μεταβλήθηκε όταν η επιλογή περιέλαβε τη νεβιραπίνη σε συνδυασμό με ποικίλους άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Γονοτυπική ανάλυση στελεχών από ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με αντιρετροϊκά, που αντιμετωπίζουν ιολογική αποτυχία (n=71) και που λαμβάνουν μια φορά ημερησίως (n=25) ή δύο φορές την ημέρα (n=46) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και σταβουδίνη για 48 εβδομάδες έδειξαν ότι στελέχη από 8/25 και 23/46 ασθενείς, αντίστοιχα, περιείχαν ένα ή περισσότερα από τις παρακάτω ανθεκτικές υποκαταστάσεις σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI): Y181C, K101E, G109A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L και M230L.

Γονοτυπική ανάλυση διεξάχθη σε στελέχη από 86 ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι διέκοψαν τη μελέτη VERxVE (1100.1486) μετά την εμφάνιση ιολογικής ανεπάρκειας (υποτροπή, μερική απόκριση) ή εξαιτίας μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή λόγω απότομης αύξησης στο ιικό φορτίο κατά την πορεία της μελέτης. Η ανάλυση αυτών των δειγμάτων των ασθενών που έλαβαν νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη έδειξαν ότι τα δείγματα από 50 ασθενείς περιείχαν ανθεκτικές μεταλλάξεις που αναμένονταν με δοσολογικό σχήμα με βάση τη νεβιραπίνη. Από αυτούς τους 50 ασθενείς, 28 ανέπτυξαν αντοχή στην εφαιβιρένζη και 39 ανέπτυξαν αντοχή στην ετραβιρίνη (η πιο συχνά εμφανιζόμενη μετάλλαξη ήταν η Y181C). Δεν υπήρχαν διαφορές με βάση τη λαμβανόμενη μορφή (άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα).

Οι παρατηρηθείσες μεταλλάξεις σε αποτυχία ήταν αυτές που αναμένονταν σε ένα δοσολογικό σχήμα με βάση τη νεβιραπίνη. Δύο νέες μεταλλάξεις στα κωδικόνια που προηγουμένως σχετίζονταν με την αντοχή στη νεβιραπίνη παρατηρήθηκαν: ένας ασθενής με Y181C στην ομάδα με νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και ένας ασθενής με Y188N στην ομάδα με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης. Η αντοχή στη νεβιραπίνη επιβεβαιώθηκε από το φαινότυπο.

### Διασταυρούμενη αντοχή

Ταχεία ανάπτυξη στελεχών του HIV που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στους αναστολείς τύπου NNRTI έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Μετά από ιολογική αποτυχία στη νεβιραπίνη αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή στη δελαβιρίνη και εφαιβιρένζη. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αντοχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακολούθως ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει ετραβιρίνη.

Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της νεβιραπίνης και αναστολέων πρωτεάσης του HIV, αναστολέων ιντεγκράσης του HIV ή αναστολέων εισόδου του HIV δεν είναι πιθανή διότι τα εμπλεκόμενα ένζυμα- στόχοι είναι διαφορετικά. Ομοίως, η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της νεβιραπίνης και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι χαμηλή διότι τα μόρια έχουν διαφορετικές θέσεις σύνδεσης στην ανάστροφη μεταγραφάση.

### Κλινικά αποτελέσματα

Η νεβιραπίνη έχει αξιολογηθεί τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία.

### Κλινικές μελέτες με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης βασίζεται σε στοιχεία 48-εβδομάδων από μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική μελέτη φάσης 3 (VERxVE – μελέτη 1100.1486) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε στοιχεία 24 εβδομάδων από μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας μελέτη σε ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν από δισκία νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα σε δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενα μία φορά την ημέρα (TRANxTION-μελέτη 1100.1526).

### *Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Η VERxVE (μελέτη 1100.1486) είναι μια μελέτη φάσης 3 στην οποία ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία έλαβαν νεβιραπίνη 200mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες και μετά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νεβιραπίνη 200mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή νεβιραπίνη 400mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τενοφοβίρη + εμτρισιταβίνη ως βασική θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με την παρακολούθηση του επιπέδου RNA του HIV-1 (<100.000 αντίγραφα/ ml και > 100.000 αντίγραφα/ ml). Επιλεγμένα δημογραφικά και χαρακτηριστικά ασθενείας κατά την έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δημογραφικά και χαρακτηριστικά ασθενείας κατά την έναρξη της μελέτης 1100.1486**

	<b>Νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης n=508*</b>	<b>Νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης n=505</b>
<b>Φύλο</b>		
Άνδρες	85%	85%
Γυναίκες	15%	15%
<b>Φυλή</b>		
Λευκοί	74%	77%
Μαύροι	22%	19%
Ασιάτες	3%	3%
Άλλοι**	1%	2%
<b>Περιοχή</b>		
Νότια Αμερική	30%	28%
Ευρώπη	50%	51%
Λατινική Αμερική	10%	12%
Αφρική	11%	10%
<b>Αρχικές τιμές RNA πλάσματος HIV-1 (log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml)</b>		
Μέσος (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
≤100.000	66%	67%
>100.000	34%	33%
<b>Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/mm<sup>3</sup>)</b>		
Μέσος (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>Υποτύπος HIV-1</b>		
B	71%	75%
Μη-B	29%	24%

\*Περιλαμβάνει 2 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αλλά δεν έλαβαν ποτέ τυφλά φαρμακευτικά προϊόντα.

\*\*Περιλαμβάνει Ινδιάνους της Αμερικής/ ιθαγενείς της Αλάσκας και κάτοικους της Χαβάης/ κατοίκους του Ειρηνικού.

Ο πίνακας 2 περιγράφει τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 στη μελέτη VERxVE (1100.1486). Αυτά τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μετά την αρχική περίοδο των 14 ημερών με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της τυφλής μελέτης.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα την 48<sup>η</sup> εβδομάδα στη μελέτη 1100.1486\***

	Νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης n=506	Νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης n=505
Ιολογική απόκριση (HIV-1 RNA<50 αντίγραφα/ml)	75,9%	81,0%
Ιολογική ανεπάρκεια	5,9%	3,2%
Ποτέ κατεσταλμένη μέχρι την 48 <sup>η</sup> εβδομάδα	2,6%	1,0%
Υποτροπή	3,4%	2,2%
Διακοπή φαρμάκου μελέτης πριν την 48 <sup>η</sup> εβδομάδα	18,2%	15,8%
Θάνατος	0,6%	0,2%
Ανεπιθύμητες ενέργειες	8,3%	6,3%
Άλλοι**	9,3%	9,4%

\*Περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικού προϊόντος της τυφλής μελέτης μετά την τυχαιοποίηση.

Ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αποκλείονται.

\*\*Περιλαμβάνει ασθενείς με διακοπή παρακολούθησης, απόσυρση από τη μελέτη, μη συμμόρφωση, αποτυχία θεραπείας, κύηση και άλλα.

Στην εβδομάδα 48, η μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές του αριθμού των CD4 κυττάρων ήταν 184 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και 197 κύτταρα/mm<sup>3</sup> για τις ομάδες που έλαβαν νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης και νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης αντίστοιχα.

Ο πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες στη μελέτη 1100.1486 (μετά την τυχαιοποίηση) από τις αρχικές τιμές του ιικού φορτίου.

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες στη μελέτη 1100.1486 από τις αρχικές τιμές του ιικού φορτίου\***

	Αριθμός με απόκριση/συνολικός αριθμός (%)		Διαφορά σε % (95% CI)
	Νεβιραπίνη άμεση αποδέσμευσης	Νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης	
Αρχικές τιμές στρώματος ιικού φορτίου HIV-1 (αντίγραφα/ml)			
- ≤ 100,000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100,000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
<b>Συνολικά</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\*Περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της τυφλής μελέτης μετά την τυχαιοποίηση.

Ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αποκλείονται.

\*\*Με βάση τη στατιστική Cochran με διόρθωση συνεχείας για τον υπολογισμό της διασποράς.

Το συνολικό ποσοστό αυτών που αποκρίθηκαν στη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της αρχικής φάσης) που παρατηρήθηκε στη μελέτη 1100.1486, ανεξάρτητα της μορφής είναι 793/1.068=74.3%. Ο παρονομαστής 1.068 περιλαμβάνει 55 ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά την αρχική φάση και δύο ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αλλά δεν ακολούθησαν ποτέ αγωγή με την τυχαιοποιημένη δόση. Ο αριθμητής 793 είναι ο αριθμός των ασθενών που αποκρίθηκαν στη θεραπεία των 48 εβδομάδων (384 από τις ομάδες θεραπείας με τα



άμεσης αποδέσμευσης και 409 από τις ομάδες θεραπείας με τα παρατεταμένης αποδέσμευσης).

*Λιπίδια, Αλλαγή από τις αρχικές τιμές*

Αλλαγές από τις αρχικές τιμές στα λιπίδια νηστείας εμφανίζονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Περίληψη των εργαστηριακών αρχικών τιμών των λιπιδίων (παρακολούθηση) και εβδομάδα 48 – μελέτη 1100.1486**

	Νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης			Νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης		
	Αρχικές τιμές (μέσος) n=503	Εβδομάδα 48 (μέσος) n=407	Ποσοστιαία αλλαγή* n=406	Αρχικές τιμές (μέσος) n=505	Εβδομάδα 48 (μέσος) n=419	Ποσοστιαία αλλαγή* n=419
LDL (mg/dL)	98.8	110.0	+9	98.3	109.5	+7
HDL (mg/dL)	38.8	52.2	+32	39.0	50.0	+27
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	163.8	186.5	+13	163.2	183.8	+11
Ολική χοληστερόλη /HDL	4.4	3.8	-14	4.4	3.9	-12
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	131.2	124.5	-9	132.8	127.5	-7

\*Η ποσοστιαία μεταβολή είναι ο διάμεσος των μεταξύ των ασθενών μεταβολών από την αρχική κατάσταση που περιλαμβάνει τις αρχικές τιμές και τις τιμές στην εβδομάδα 48 και δεν είναι μια απλή διαφορά των αρχικών τιμών με τις μέσες τιμές της εβδομάδας 48, αντίστοιχα.

*Ασθενείς που αλλάζουν από νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης σε νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης*

Η TRANxITION (μελέτη 1100.1526) είναι μια μελέτη φάσης 3 με σκοπό την εκτίμηση της ασφάλειας και της αντιϊκής δραστηριότητας σε ασθενείς που αλλάζουν από νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης σε νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Σε αυτή τη μελέτη ανοικτής ετικέτας, 443 ασθενείς που ήταν ήδη σε αντιϊκό σχήμα που περιέχει νεβιραπίνη 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 με νεβιραπίνη 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα ή νεβιραπίνη 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα. Περίπου μισοί από τους ασθενείς είχαν τενοφοβίρη + εμτρισιταβίνη ως βασική θεραπεία, με τους υπόλοιπους ασθενείς να λαμβάνουν αβακαβίρη + λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη. Περίπου μισοί από τους ασθενείς είχαν τουλάχιστον 3 χρόνια προηγούμενης έκθεσης σε νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης πριν την ένταξη στη μελέτη 1100.1526.

24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση στη μελέτη TRANxITION, 92,6% και 93,6% των ασθενών που έλαβαν νεβιραπίνη 200mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή νεβιραπίνη 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα, εξακολούθησαν να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα από μια ανάλυση 48 εβδομάδων της μελέτης BI 1100.1368 που διεξήχθη στη Νότια Αφρική επιβεβαίωσαν ότι οι δόσεις των 4/7 mg/kg και 150 mg/m<sup>2</sup> στις ομάδες που λάμβαναν νεβιραπίνη ήταν καλώς ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το παρελθόν. Μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων παρατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 48 και για τις δύο ομάδες. Επίσης, και τα δύο δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν το ιικό φορτίο. Σε αυτή τη μελέτη των 48 εβδομάδων δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας σε οποιαδήποτε δοσολογική ομάδα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την εναλλακτική χρήση για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 400mg και τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 100 mg.

#### Απορρόφηση:

Η φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης έχει μελετηθεί σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης (μελέτη 1100.1485) της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε 17 υγιείς εθελοντές. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της νεβιραπίνης

όταν χορηγείται ως ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 400 mg, σε σχέση με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 200mg, ήταν περίπου 75%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της νεβιραπίνης ήταν 2.060 ng/ml μετρημένη κατά μέσο όρο 24,5 ώρες μετά τη χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 400mg.

Η φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει μελετηθεί επίσης σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων (μελέτη 1100.1489) σε 24 ασθενείς με HIV-1 που άλλαξαν από χρόνια θεραπεία με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης σε νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η τιμή  $AUC_{0-24,ss}$  της νεβιραπίνης και η  $C_{min,ss}$  μετρημένες μετά από 19 ημέρες χορήγησης σε κατάσταση νηστείας των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 400mg μία φορά την ημέρα ήταν περίπου 80% και 90%, αντίστοιχα, των  $AUC_{0-24,ss}$  και  $C_{min,ss}$  μετρημένες όταν οι ασθενείς έλαβαν δισκία άμεσης αποδέσμευσης νεβιραπίνης 200 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γεωμετρικός μέσος  $C_{min,ss}$  της νεβιραπίνης ήταν 2.770 ng/ml.

Όταν η νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται με ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, η τιμή  $AUC_{0-24,ss}$  της νεβιραπίνης και η  $C_{min,ss}$  ήταν περίπου 94% και 98% αντίστοιχα, μετρημένες όταν οι ασθενείς έλαβαν δισκία νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης. Η διαφορά στη φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης που παρατηρήθηκε όταν νεβιραπίνη δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγήθηκαν με άδειο ή με γεμάτο στομάχι δε θεωρείται κλινικά σχετική. Τα δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει την εμφάνιση καταλοιπίων στα κόπρανα που μπορεί να μοιάζουν με ανέπαφα δισκία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής, αυτό δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την θεραπευτική ανταπόκριση. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν ένα τέτοιο συμβάν, θα πρέπει να διαβεβαιωθεί η έλλειψη επιπτώσεων στη θεραπευτική ανταπόκριση.

**Κατανομή:** Η νεβιραπίνη είναι λιπόφιλη και ουσιαστικά μη ιονιζόμενη σε φυσιολογικό pH. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς ενήλικες, ο όγκος κατανομής ( $V_{dss}$ ) της νεβιραπίνης ήταν  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, υποδεικνύοντας ότι η νεβιραπίνη κατανέμεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Η νεβιραπίνη διέρχεται εύκολα τον πλακούντα και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Η νεβιραπίνη συνδέεται περίπου 60% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 1-10 µg/ml. Οι συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου (n = 6) ήταν 45 % ( $\pm 5\%$ ) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτή η αναλογία είναι περίπου ίση με το μη συνδεδεμένο κλάσμα στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

**Βιομετασχηματισμός και αποβολή:** *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους και *in vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου έχουν δείξει ότι η νεβιραπίνη βιομετατρέπεται εκτεταμένα μέσω (οξειδωτικού) μεταβολισμού από το κυτόχρωμα P450 σε αρκετούς υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. *In vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου υποδεικνύουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της νεβιραπίνης γίνεται κυρίως μέσω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, από την οικογένεια CYP3A, αν και άλλα ισοένζυμα μπορεί να έχουν κάποιο δευτερεύοντα ρόλο. Σε μια μελέτη διατήρησης ισορροπίας μάζας/απέκκρισης σε οκτώ υγιείς εθελοντές με σταθεροποιημένα επίπεδα σε δοσολογία 200 mg δύο φορές την ημέρα ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση 50 mg της  $^{14}C$ -νεβιραπίνης περίπου  $91,4 \pm 10,5\%$  της ραδιοσημασμένης δόσης ανιχνεύθηκε, με τα ούρα ( $81,3 \pm 11,1\%$ ) να αντιπροσωπεύουν τη κύρια οδό απέκκρισης συγκρινόμενη με εκείνη των κοπράνων ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της ραδιενέργειας στα ούρα προήρχετο από σύμπλοκα γλυκουρονιδίων των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Έτσι ο μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P450, η σύζευξη με γλυκουρονίδια και η νεφρική απέκκριση μέσω των συνδεδεμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών, αντιπροσωπεύουν την κύρια οδό βιομετασχηματισμού και αποβολής της νεβιραπίνης στον άνθρωπο. Μόνο ένα μικρό μέρος ( $<5\%$ ) της ραδιενέργειας στα ούρα (τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 3% της ολικής δόσης) προερχόταν από το αρχικό φάρμακο □ ως εκ τούτου, η νεφρική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην απομάκρυνση του αρχικού (μητρικού) φαρμάκου.

Η νεβιραπίνη έχει δείχθει ότι είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Η φαρμακοκινητική της αυτοεπαγωγής χαρακτηρίζεται από μια κατά προσέγγιση αύξηση 1,5 έως 2 φορές στη φαινόμενη κάθαρση της νεβιραπίνης (από το στόμα) καθώς η αγωγή συνεχίζεται από μια μονή δόση σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες δοσολογία με 200-400 mg/ημέρα. Η αυτοεπαγωγή επίσης έχει ως αποτέλεσμα μια αντίστοιχη μείωση της τελικής φάσης του χρόνου ημιζωής της νεβιραπίνης στο πλάσμα από περίπου 45 ώρες (εφάπαξ δόση) σε περίπου 25-30 ώρες μετά πολλαπλές δόσεις 200-400 mg/ημέρα.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Η φαρμακοκινητική μιας δόσεως νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης συγκρίθηκε σε 23 ασθενείς με ήπια ( $50 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 80 \text{ ml/min}$ ), μέτρια ( $30 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 50 \text{ ml/min}$ ) ή βαρεία νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 30 \text{ ml/min}$ ), νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η οποία χρήζει αιμοδιάλυσης και 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} > 80 \text{ ml/min}$ ). Η νεφρική ανεπάρκεια (ήπια, μέτρια και σοβαρή) είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική αλλαγή της φαρμακοκινητικής της νεβιραπίνης.

Εν τούτοις, ασθενείς με ESRD, που χρειάζονται αιμοδιάλυση υπέδειξαν μείωση κατά 43,5% της AUC της νεβιραπίνης κατόπιν περιόδου έκθεσης μίας εβδομάδας. Υπήρξε, επίσης, άθροιση στο πλάσμα των υδροξυ-μεταβολιτών της νεβιραπίνης. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συμπληρώνοντας τη θεραπεία νεβιραπίνης για ενήλικες με μία επιπρόσθετη δόση των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης 200 mg μετά από κάθε θεραπεία αιμοδιάλυσης θα βοηθούσε στην αντιστάθμιση της επίδρασης της αιμοδιάλυσης στην κάθαρση της νεβιραπίνης. Διαφορετικά, σε ασθενείς με  $\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \geq 20 \text{ ml/min}$  δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας της νεβιραπίνης. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνιστάται μετά από κάθε θεραπεία αιμοκάθαρσης οι ασθενείς να λάβουν μια πρόσθετη δόση νεβιραπίνης πόσιμο εναιώρημα ή δισκία άμεσης αποδέσμευσης, η οποία θα βοηθούσε να εξαλειφθούν οι επιδράσεις της αιμοκάθαρσης στην κάθαρση της νεβιραπίνης. Τα δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Διεξήχθη μία μελέτη σταθερής κατάστασης που συγκρίνονταν 46 ασθενείς με: ήπια ( $n=17$ , Βαθμολογία κατά Ishak 1-2), μέτρια ( $n=20$ , Βαθμολογία κατά Ishak 3-4) ή σοβαρή ( $n=9$ , Βαθμολογία κατά Ishak 5-6, Child-Pugh A στους 8 ασθενείς, και για έναν ασθενή η βαθμολογία κατά Child-Pugh δεν ήταν εφαρμόσιμη) ηπατική ίνωση ως μέτρο της ηπατικής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς που εξετάστηκαν ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε νεβιραπίνη 200 mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν τη λήψη του φαρμακοκινητικού δείγματος, με μέση διάρκεια αγωγής 3,4 έτη. Σε αυτή τη μελέτη, η πολλαπλή δόση της φαρμακοκινητικής διάθεσης της νεβιραπίνης και οι 5 μεταβολίτες οξείδωσης δεν μεταβλήθηκαν.

Ωστόσο, περίπου 15% αυτών των ασθενών με ηπατική ίνωση είχαν ελάχιστα επίπεδα νεβιραπίνης σε συγκεντρώσεις πάνω από 9,000 ng/ml (2 φορές το σύνηθες μέσο ελάχιστο επίπεδο). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τοξικότητας προκαλούμενης από το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη χορήγηση μιας δόσης νεβιραπίνης δισκία άμεσης αποδέσμευσης σε αρνητικούς HIV ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A,  $n=6$ , Child-Pugh B,  $n=4$ ), μία σημαντική αύξηση στην AUC της νεβιραπίνης παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με Child-Pugh B με ασκίτη υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ηπατική λειτουργία που επιδεινώνεται και ασκίτη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο συσσώρευσης της νεβιραπίνης στην συστηματική κυκλοφορία.

Επειδή η νεβιραπίνη προάγει η ίδια το μεταβολισμό της με την πολλαπλή χορήγησή της, αυτή η μελέτη μιας δόσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4). Τα δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχουν εκτιμηθεί σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χρησιμοποιείται νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

#### *Φύλο*

Στην πολυεθνική μελέτη 2NN με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης, σε πληθυσμό 1.077 ασθενών διεξήχθη μία φαρμακοκινητική υπομελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν 391 γυναίκες. Οι γυναίκες ασθενείς έδειξαν 13,8% χαμηλότερη κάθαρση της νεβιραπίνης από ότι οι άντρες ασθενείς. Η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Εφόσον, ούτε το σωματικό βάρος ή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) είχαν επιρροή στην κάθαρση της νεβιραπίνης, η επίδραση του φύλου δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μέγεθος του σώματος.

Οι επιδράσεις του φύλου στη φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν ερευνηθεί στη μελέτη 1100.1486. Οι γυναίκες ασθενείς τείνουν να έχουν υψηλότερες κατώτερες συγκεντρώσεις (περίπου 20-30%) στις ομάδες θεραπείας με νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης.

### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης σε ενήλικες θετικούς σε HIV-1 δε φαίνεται να αλλάζει με την ηλικία (εύρος 18-68 ετών). Η νεβιραπίνη δεν έχει συγκεκριμένα μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65. Μαύροι ασθενείς (n=80/ ομάδα) στη μελέτη 1100.1486 έδειξαν περίπου 30% υψηλότερες κατώτερες συγκεντρώσεις από τους Καυκάσιους ασθενείς (250-325 ασθενείς/ομάδα) στις ομάδες θεραπείας με νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης και νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε περισσότερο από 48 εβδομάδες θεραπείας με 400mg/ημέρα.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν την νεβιραπίνη έχουν εξαχθεί από δύο κύριες πηγές: μία παιδιατρική μελέτη 48 εβδομάδων στην Νότια Αφρική (BI 1100.1368) που περιελάμβανε 123 HIV-1 θετικούς ασθενείς, χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκά, ηλικίας από 3 μηνών έως 16 ετών και μία συγκεντρωτική ανάλυση πέντε πρωτοκόλλων Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) που περιελάμβαναν 495 ασθενείς ηλικίας από 14 ημερών έως 19 ετών.

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε 33 ασθενείς (με εύρος ηλικίας 0,77-13,7 έτη) στην ομάδα διεξοδικής δειγματοληψίας έδειξαν ότι η κάθαρση της νεβιραπίνης αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας με τρόπο σύμφωνο με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Η δόση των 150 mg/m<sup>2</sup> της νεβιραπίνης BID (μετά από την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων με 150 mg/m<sup>2</sup> QD) εμφάνισε γεωμετρικό μέσο ή μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις νεβιραπίνης μεταξύ 4-6 µg/ml (όπως στοχεύτηκε με βάση τα στοιχεία των ενηλίκων). Επιπρόσθετα, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο μεθόδων.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των πρωτοκόλλων 245, 356, 366, 377 και 403 των Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) επέτρεψε εκτιμήσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών (n=17) που είχαν εγγραφεί σε αυτές τις μελέτες PACTG. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της νεβιραπίνης που παρατηρήθηκαν ήταν μεταξύ του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και του υπολοίπου παιδιατρικού πληθυσμού, αλλά παρουσίαζαν μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, κυρίως όταν βρίσκονταν σε ηλικία 2 μηνών.

Η φαρμακοκινητική της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης εκτιμήθηκε στη μελέτη 1100.1518. Ογδόντα πέντε ασθενείς (3 έως < 18 ετών) έλαβαν δόση νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ή την επιφάνεια του σώματος για ένα ελάχιστο 18 εβδομάδων και μετά άλλαξαν σε δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (2x100 mg, 3x100 mg ή 1x400 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά για 10 ημέρες. Τα παρατηρούμενα ποσοστά γεωμετρικού μέσου της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με τη νεβιραπίνη άμεσης αποδέσμευσης ήταν ~90% για την C<sub>min,ss</sub> και την AUC<sub>0-24,ss</sub>, με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης μεταξύ 80%-125%, το ποσοστό για την C<sub>max,ss</sub> ήταν χαμηλότερο και σύμφωνο με τη φαρμακοτεχνική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης μιας φορές ημερησίως. Ο γεωμετρικός μέσος της σταθεροποιημένης κατάστασης πλάσματος της νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης οι κατώτερες συγκεντρώσεις πριν τη δόση ήταν 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml και 5.350 ng/ml σε ομάδες ηλικίας 3 έως < 6 ετών, 6 έως <12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα. Συνολικά η έκθεση σε παιδιά ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν νεβιραπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486.

Σε μονή δόση, μελέτες βιοδιαθεσιμότητας σε παράλληλες ομάδες (μελέτες 1100.1517 και 1100.1531), τα δισκία νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg και 100 mg επέδειξαν χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης της παρατεταμένης απορρόφησης και χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις, παρόμοια στα ευρήματα όταν ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 400 mg συγκρίθηκε με το δισκίο νεβιραπίνης άμεσης αποδέσμευσης 200 mg. Διαιρώντας μια συνολική δόση των 200 mg σε τέσσερις δόσεις των 50 mg σε σχέση με δύο δόσεις των 100 mg παρήγαγαν μια 7-11% μεγαλύτερη συνολική απορρόφηση, αλλά με συγκρίσιμους ρυθμούς αποδέσμευσης φαρμακευτικού προϊόντος. Η παρατηρούμενη φαρμακοκινητική διαφορά μεταξύ των δισκίων νεβιραπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg και 100 mg δεν είναι κλινικά σημαντική και τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως μια εναλλακτική στο ελαφρώς μεγαλύτερο δισκίο των 100 mg.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, εκτός από τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Σε μελέτες καρκινογένεσης, βρέθηκε ότι η νεβιραπίνη προκαλεί όγκους του ήπατος σε μύες και σε επίμυες. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανότατα με την ισχυρή επαγωγή ηπατικών ενζύμων από τη νεβιραπίνη και όχι με γονοτοξικό τρόπο δράσης της.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υπρομελλόζη E464  
Στεατικό μαγνήσιο E470b

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μονάδες κυψέλης από αλουμινοφύλλο πολυβινυλοχλωριδίου (PVC)/αλουμινίου

Κουτιά που περιέχουν 30 ή 90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

VOCATE Φαρμακευτική ΑΕ  
Γούναρη 150  
166 74 Γλυφάδα  
Αθήνα

## **8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**