

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nevirapina Sandoz 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (in forma anidra).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese biconvesse, a forma di capsula, di colore da quasi bianco a giallo chiaro, con inciso una "H" su un lato e "7" sull'altro, con una linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione, e non a dividerla in parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nevirapina Sandoz è indicata in associazione con altri medicinali anti-retrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti dal virus HIV-1 (vedere il paragrafo 4.4).

La maggiore parte dell'esperienza con nevirapina è in associazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). La scelta di una terapia successiva dopo Nevirapina Sandoz deve essere basata sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere il paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nevirapina Sandoz deve essere somministrata da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Pazienti di età pari e superiore ai 16 anni

La dose raccomandata di Nevirapina Sandoz è una compressa da 200 mg al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria poiché è stato dimostrato che riduce la frequenza delle eruzioni cutanee), seguita da una compressa da 200 mg due volte al giorno, in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali supplementari.

Se si rende conto di aver omesso una dose entro le 8 ore successive al momento previsto per l'assunzione, il paziente deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se sono trascorse più di 8 ore il paziente deve assumere solo la dose successiva, alla solita ora.

Considerazioni per la gestione del dosaggio

I pazienti che manifestano eruzioni cutanee durante i 14 giorni della fase di induzione con la dose di 200 mg/die non devono aumentare la dose di Nevirapina Sandoz fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente monitorata (fare riferimento al paragrafo 4.4). Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, trascorsi i quali deve essere intrapreso un trattamento alternativo, a causa del possibile rischio di sottoesposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con Nevirapina Sandoz per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione secondo lo schema posologico raccomandato, con una fase di induzione di due settimane.

Ci sono casi di tossicità che richiedono l'interruzione di Nevirapina Sandoz, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Persone anziane

Nevirapina non è stata studiata in modo specifico nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Compromissione renale

Per i pazienti con disfunzione renale che necessitano di dialisi, si raccomanda la somministrazione di un'ulteriore dose di 200 mg di Nevirapina Sandoz dopo ogni sessione di dialisi. Per i pazienti con $CL_{cr} \geq 20$ ml/min non è necessario alcun aggiustamento posologico, vedere il paragrafo 5.2.

Compromissione epatica

Nevirapina Sandoz non deve essere utilizzata nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C, vedere il paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento posologico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Rispettando lo schema posologico sopra descritto, Nevirapina Sandoz 200 mg compresse è adatta ai bambini di peso maggiore, in particolare gli adolescenti di età inferiore a 16 anni e di peso corporeo superiore a 50 kg, o la cui superficie corporea è superiore a $1,25 \text{ m}^2$, secondo la formula di Mosteller. Una formulazione in sospensione orale, che può essere dosata in base al peso corporeo o alla superficie corporea, è disponibile per i bambini in questo gruppo di età che pesano meno di 50 kg o la cui superficie corporea è inferiore a $1,25 \text{ m}^2$.

Bambini con meno di tre anni di età.

Per i pazienti con meno di 3 anni e per tutti gli altri gruppi di età, una sospensione orale con dosaggio a rilascio immediato è disponibile sul mercato (si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con del liquido e non devono essere frantumate né masticate. Nevirapina Sandoz può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Risomministrazione a pazienti per i quali è stato necessario interrompere definitivamente il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, di eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, di reazioni di ipersensibilità o di epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT pre-trattamento >5 ULN, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si sono stabilizzati a <5 ULN.

Risomministrazione a pazienti che in precedenza avevano AST o ALT >5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno subito una recidiva di anomalie nei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata (vedere il paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nevirapina Sandoz deve essere utilizzata esclusivamente in associazione con almeno altri due farmaci antiretrovirali (vedere il paragrafo 5.1).

Nevirapina Sandoz non deve essere utilizzata come unico antiretrovirale attivo, poiché la monoterapia con antiretrovirali ha dimostrato di produrre resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico, che richiede un attento monitoraggio dei pazienti al fine di evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (inclusi casi di sindrome di Stevens-Johnson [SJS] e di necrolisi epidermica tossica [TEN]) e di grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di eventi epatici e di reazioni cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualsiasi evento epatico permane anche dopo questo periodo e il monitoraggio deve continuare a intervalli frequenti. All'inizio della terapia con Nevirapina Sandoz l'appartenenza al sesso femminile e una conta elevata di CD4 (>250/mm³ negli adulti di sesso femminile e >400/mm³ negli adulti di sesso maschile) sono stati associati a un maggior rischio di eventi avversi a livello epatico se il paziente ha un RNA HIV-1 plasmatico rilevabile – nella fattispecie una concentrazione ≥50 copie/ml – all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché nel corso di studi controllati e non controllati è stata osservata epatotossicità grave e pericolosa per la vita in prevalenza nei pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 pari a 50 copie/ml o più, nevirapina non deve essere iniziata negli adulti di sesso femminile con conta di CD4 superiore a 250 cellule/mm³ o negli adulti di sesso maschile con conta di CD4 superiore a 400 cellule/mm³ con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se i benefici non superano i rischi. In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, di gravi reazioni cutanee o di reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente a una visita medica. L'assunzione di Nevirapina Sandoz o di altri prodotti contenenti nevirapina non deve essere ripresa dopo l'insorgenza di gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere il paragrafo 4.3).

Lo schema posologico deve essere rispettato rigorosamente, specialmente nella fase di induzione dei primi 14 giorni (vedere il paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

Nei pazienti trattati con nevirapina si sono verificate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusi alcuni casi fatali, principalmente durante le prime 6 settimane di terapia. Queste hanno incluso casi di sindrome di Stevens-Johnson, di necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. Durante le prime 18 settimane di trattamento i pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente monitorati. Nevirapina Sandoz deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano eruzioni cutanee gravi o associate a sintomi sistemici (quali febbre, formazione di vesciche, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari o malessere generalizzato), incluse la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica. Nevirapina Sandoz deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da eruzioni cutanee con sintomi sistemici, associati a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale), vedere il paragrafo 4.4.

La somministrazione di Nevirapina Sandoz a dosi superiori a quelle raccomandate può aumentare la frequenza e la gravità di reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

Nei pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina è stata osservata rabdomiolisi.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione di nevirapina) ha dimostrato di non ridurre l'incidenza di eruzioni cutanee associate a nevirapina e può essere associato ad un aumento dell'incidenza e della gravità delle eruzioni cutanee durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati identificati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee: essi includono la mancata osservanza della dose iniziale di 200 mg/die durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali e il consulto medico. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, che la terapia sia a base di nevirapina o meno.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea. Essi devono quindi informare tempestivamente il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea ed evitare qualsiasi ritardo tra i sintomi iniziali e il consulto medico. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea associati a nevirapina si verifica entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia. Pertanto in questo periodo i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'eventuale insorgenza di eruzioni cutanee. I pazienti devono inoltre essere informati che, in caso di eruzione cutanea durante le 2 settimane di induzione, non devono procedere all'aumento della dose fino alla risoluzione dell'eruzione. Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, trascorsi i quali deve essere intrapreso un trattamento alternativo, a causa del possibile rischio di sottoesposizione e di resistenza.

Qualsiasi paziente che manifesti una grave eruzione cutanea o un'eruzione associata a sintomi sistemici quali febbre, formazione di vesciche, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente a una visita medica. In questi pazienti Nevirapina Sandoz non deve essere risomministrata.

Se i pazienti presentano una sospetta eruzione cutanea associata a nevirapina, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. I pazienti con incrementi da moderati a gravi (AST o ALT >5 ULN) devono interrompere definitivamente il trattamento con Nevirapina Sandoz.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, Nevirapina Sandoz deve essere sospesa in modo permanente e non deve essere risomministrata (vedere il paragrafo 4.3).

Reazioni epatiche

Nei pazienti trattati con nevirapina si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico, che richiede un attento monitoraggio. Il rischio di eventi epatici è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Il rischio permane tuttavia anche dopo questo periodo e il monitoraggio deve continuare a intervalli frequenti per tutto il trattamento.

Nei pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina è stata osservata rhabdomiolisi.

L'aumento dei livelli di AST o ALT >2,5 ULN e/o la co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale sono in genere associati a un maggiore rischio di reazioni avverse epatiche durante la terapia antiretrovirale, inclusi i regimi di trattamento contenenti nevirapina.

Il sesso femminile e una conta di CD4 elevata all'inizio della terapia con nevirapina nei pazienti mai trattati prima sono associati a un maggior rischio di eventi avversi a livello epatico. Le donne corrono un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a eruzione cutanea (5,8 % vs 2,2 %) e i pazienti di entrambi i sessi mai trattati prima, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4 più elevata all'inizio della terapia con nevirapina, sono esposti a un maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. In un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/ml o più, le donne con conta di CD4 >250 cellule/mm³ presentavano un rischio di eventi avversi sintomatici a livello epatico 12 volte superiore rispetto a quelle con conta di CD4 <250 cellule/mm³ (11,0 % vs 0,9 %). Un incremento del rischio è stato osservato negli uomini con RNA HIV-1 rilevabile

nel plasma e con conta di CD4 >400 cellule/mm³ (6,3 % vs 1,2 % degli uomini con conta di CD4 <400 cellule/mm³). Questo incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia dei CD4 non è stato osservato nei pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè <50 copie/ml).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori cause di tossicità da nevirapina e richiedono un attento monitoraggio durante le prime 18 settimane. Essi devono essere istruiti affinché, nel caso insorgano sintomi indicativi di epatite, sospendano la terapia con Nevirapina Sandoz e si sottopongano immediatamente a una visita medica che includa test di funzionalità epatica.

Monitoraggio epatico

Prima di iniziare il trattamento con Nevirapina Sandoz e a intervalli regolari in corso di terapia devono essere effettuati esami clinici di laboratorio, che includano test di funzionalità epatica.

Con nevirapina sono state riportate anomalie dei test di funzionalità epatica, alcune nelle prime settimane di terapia.

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici di GGT non costituiscono una controindicazione per il proseguimento della terapia.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio epatico deve essere effettuato qualora il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

Nel caso di AST o ALT $\geq 2,5$ ULN prima o durante il trattamento, i test epatici devono essere monitorati con maggiore frequenza nel corso di regolari visite cliniche. Nevirapina Sandoz non deve essere somministrata a pazienti con AST o ALT >5 ULN fino a quando i valori basali di AST/ALT non si sono stabilizzati a <5 ULN (vedere il paragrafo 4.3).

I medici e i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o ai sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o dolorabilità del fegato. Nel caso si verificano questi eventi i pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico.

Se in corso di trattamento i valori di AST o ALT aumentano a >5 ULN, la somministrazione di Nevirapina Sandoz deve essere immediatamente sospesa. Se i livelli di AST e ALT tornano ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, eruzione cutanea, sintomi sistemici o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile reintrodurre Nevirapina Sandoz, valutando caso per caso, alla posologia iniziale di 200 mg/die per 14 giorni, seguita da 400 mg/die. In questi casi è richiesto un monitoraggio epatico più frequente. Se insorgono di nuovo anomalie della funzionalità epatica la somministrazione di Nevirapina Sandoz deve essere sospesa definitivamente.

Se si verifica epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero E da alterazioni delle analisi di laboratorio (quali anomalie moderate o gravi del test di funzionalità epatica [escluso GGT]), Nevirapina Sandoz deve essere sospesa in modo permanente. Nevirapina Sandoz o qualsiasi altro prodotto medicinale contenente nevirapina non deve essere risomministrato a pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di epatite clinica dovuta a nevirapina.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di nevirapina non sono state stabilite nei pazienti con significative alterazioni epatiche al basale. Nevirapina Sandoz è controindicata nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C, vedere il paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di procedere con cautela nel somministrare nevirapina ai pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a livello epatico è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con una terapia antiretrovirale di combinazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica e tali pazienti devono essere monitorati secondo la pratica standard. Qualora si verificasse un peggioramento dell'epatopatia in questi pazienti si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: nei soggetti non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di nevirapina nella profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non approvata, è stata riportata epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica, che ha richiesto il trapianto. L'uso di nevirapina nella PEP non è stato valutato in alcuno studio specifico, soprattutto per quanto riguarda la durata del trattamento, e pertanto tale impiego è fortemente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infetti da HIV-1; i pazienti possono continuare a manifestare le patologie associate all'infezione da HIV-1 in fase avanzata, incluse le infezioni opportunistiche.

La terapia di associazione con nevirapina non ha dimostrato di eliminare il rischio di trasmissione dell'HIV-1 ad altri soggetti tramite contatto sessuale o sangue infetto.

Nelle donne che assumono Nevirapina Sandoz non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), poiché nevirapina può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Per questa ragione, e per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV, si raccomandano contraccettivi di barriera (per esempio i preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale in concomitanza con la somministrazione di Nevirapina Sandoz, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

Nei pazienti con infezione da HIV la terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia). Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo d'azione è incompleta. È stata ipotizzata una correlazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (IP) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato a fattori individuali, quali l'età avanzata, e a fattori legati al medicinale, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e i disturbi metabolici ad esso associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. È necessario prendere in considerazione la misurazione dei lipidi sierici e della glicemia a digiuno. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere il paragrafo 4.8).

Negli studi clinici nevirapina è stata associata a un aumento del colesterolo HDL e a un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia, in assenza di studi specifici mirati con nevirapina atti a valutare le alterazioni del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da HIV, l'impatto clinico di questi dati è sconosciuto. La scelta degli antiretrovirali deve essere primariamente basata sulla loro efficacia antivirale.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compresi l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcolici, l'immunosoppressione grave e un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi e dolori articolari, rigidità delle articolazioni o difficoltà di movimento.

Sindrome da riattivazione immunitaria: nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, che può causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le

prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere stabilito un opportuno trattamento.

Sono stati segnalati disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves), verificati anche nel contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo segnalato per l'esordio è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati di farmacocinetica disponibili suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non sono raccomandati i seguenti composti con nevirapina: efavirenz, ketoconazolo, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in combinazione con cobicistat), atazanavir (in combinazione con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (se non somministrato in concomitanza con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

Granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, i pazienti che ricevono nevirapina e zidovudina in concomitanza e in particolare i pazienti pediatrici e nei pazienti che ricevono dosi di zidovudina più elevate o di pazienti con scarsa riserva midollare, in particolare quelli con malattia da HIV avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In questi pazienti i parametri ematologici devono essere attentamente monitorati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nevirapina è un induttore dell'isoenzima CYP3A e potenzialmente del CYP2B6, con la massima induzione che si verifica entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia a dosi multiple.

La somministrazione contemporanea di nevirapina può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei composti metabolizzati tramite questi isoenzimi. Si raccomanda un attento monitoraggio dell'efficacia terapeutica dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450, quando questi vengono somministrati in associazione a nevirapina.

L'assorbimento di nevirapina non viene alterato dal cibo, dagli antiacidi o dai medicinali che sono stati formulati con un agente tampone alcalino.

I dati di interazione sono presentati come valore di media geometrica con un intervallo di confidenza del 90% (IC 90%), quando questi dati sono disponibili. ND = Non Determinato, ↑ = Aumento, ↓ = Diminuzione, ↔ = Nessun effetto

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
ANTIRETROVIRALI		
NRTI		
Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Nevirapina Sandoz e Emtricitabina possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Nevirapina Sandoz e Abacavir possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di	Lamivudina e Nevirapina Sandoz possono essere co-

	distribuzione di lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione di nevirapina sulla clearance di lamivudina.	somministrati senza aggiustamenti posologici.
Stavudina 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C _{min} ND Stavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano essere immutati.	Stavudina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immutati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, i pazienti che ricevono nevirapina e zidovudina in concomitanza e in particolare i pazienti pediatrici e nei pazienti che ricevono dosi di zidovudina più elevate o di pazienti con scarsa riserva midollare, in particolare quelli con malattia da HIV avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In questi pazienti i parametri ematologici devono essere attentamente monitorati
NNRTI		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-somministrazione di efavirenz e Nevirapina Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN vedere paragrafo 5.1)
Delavirdina	L'interazione non è stata studiata	La somministrazione concomitante di Nevirapina Sandoz con NNRTI non è raccomandata (vedere

Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può provocare una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e una perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di Nevirapina Sandoz con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata	La somministrazione concomitante di Nevirapina Sandoz con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (rispetto a 300/100 mg senza nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Nevirapina Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1400 mg BID,	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Nevirapina Sandoz non è raccomandata se fosamprenavir non è co-somministrato con ritonavir (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	<u>Pazienti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	In associazione con Nevirapina Sandoz è raccomandato un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg

		(5 capsule ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con cibo. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Nevirapina Sandoz quando co-somministrata con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m ² BID	<u>Pazienti pediatrici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Per i bambini deve essere considerato un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m ² due volte al giorno con il cibo quando utilizzato in associazione a Nevirapina Sandoz, particolarmente nei pazienti in cui si sospetta una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: la co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato con ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato con ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti affetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C _{min} di TPV.	Tipranavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		
Enfuvirtide	A causa del percorso metabolico non sono previste interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide nevirapina.	Enfuvirtide e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non si prevedono effetti.	Maraviroc e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo	La co-somministrazione di Nevirapina Sandoz con

	P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Nevirapina.	elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. A causa del percorso metabolico di raltegravir non si prevedono interazioni.	Raltegravir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C _{min} ↑ 1,28 Nevirapina C _{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici	L'esposizione alla claritromicina era significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14 OH aumentata. Poiché il metabolita attivo di claritromicina ha un'attività ridotta contro il <i>complesso intracellulare del Mycobacterium avium</i> l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle anomalie epatiche
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) È stato riportato un aumento clinicamente non rilevante della clearance apparente di nevirapina (9%) rispetto ai dati storici.	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Nevirapina Sandoz. Rifabutina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità interpersonale, in alcuni pazienti può verificarsi un significativo aumento dell'esposizione a rifabutina; tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità da rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due medicinali deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C _{min} ND Rifampicina C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32	La co-somministrazione di rifampicina e Nevirapina Sandoz non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Nevirapina

	Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	Sandoz per trattare pazienti infetti anche da tubercolosi possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione alla nevirapina, è necessario co-somministrare i medicinali con cautela e monitorare i pazienti con attenzione.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13 Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non sono state riscontrate differenze significative nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	In caso di co-somministrazione di questi due agenti deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Nevirapina Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati di studi in vitro hanno dimostrato debole antagonismo di nevirapina con adefovir (vedere paragrafo 5.1), che non è stato confermato in studi clinici. Non è prevista una riduzione dell'efficacia. Adefovir non ha influenzato nessuna delle isoforme CYP comuni, noti per essere coinvolti nel metabolismo dei farmaci ad uso umano ed è escreto per via renale. Non è prevista alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Adefovir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Boceprevir	Boceprevir è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La co-somministrazione di boceprevir con medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4 / 5 potrebbe aumentare o diminuire l'esposizione . Le concentrazioni plasmatiche di di boceprevir diminuiscono quando somministrato con un NNRTI mediante via metabolica simile a nevirapina. L'esito clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni boceprevir non è stata	Non è raccomandata la somministrazione concomitante di boceprevir e Nevirapina Sandoz (vedere paragrafo 4.4).

Entecavir	<p>valutata direttamente.</p> <p>Entecavir non è un substrato, induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa della via metabolica di entecavir, è previsto un'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.</p>	Entecavir e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Gli interferoni (interferoni pegilato alfa 2a e alfa 2b)	<p>Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sulla CYP 3A4 o 2B6. Non è prevista alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.</p>	Gli interferoni e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici
Ribavirina	<p>I risultati di studi in <i>vitro</i> hanno mostrato un antagonismo debole di nevirapina dalla ribavirina (vedere paragrafo 5.1), che non è stato confermato in studi clinici. Non è prevista una riduzione dell'efficacia. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e da studi di tossicità non ci sono evidenze che la ribavirina provochi induzione degli enzimi epatici.</p> <p>Non è prevista alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.</p>	Ribavirina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Telaprevir	<p>Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della P - glicoproteina. Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. La somministrazione concomitante di telaprevir e di medicinali che inducono il CYP3A e / o P -gp può diminuire le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. Non è stato condotto alcuno studio d'interazione farmaco - farmaco di telaprevir con nevirapina, tuttavia, gli studi di interazione di telaprevir con un NNRTI con una via metabolica simile a nevirapina hanno dimostrato livelli ridotti di entrambi. I risultati degli studi DDI di telaprevir con efavirenz indicano che si deve prestare cautela nel somministrare telaprevir con induttori del citocromo P450.</p>	<p>Si deve prestare cautela nel somministrare telaprevir con nevirapina.</p> <p>Se co-somministrato con Nevirapina Sandoz deve essere considerato un aggiustamento posologico di telaprevir.</p>

Telbivudina	La telbivudina non è un substrato, induttore o un inibitore del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450). A causa della via metabolica della telbivudina, è prevista interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Telbivudina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		
Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarina	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarina è complessa, con la potenzialità sia di aumenti sia di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato un attento monitoraggio dei parametri di coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	La co-somministrazione di Nevirapina Sandoz non altera la soppressione dell'ovulazione da parte del DMPA. Il DMPA e Nevirapina Sandoz possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinilestradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di controllo nelle donne che assumono Nevirapina Sandoz (vedere il paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali sia somministrati per altre vie) in associazione con Nevirapina Sandoz.
Noretindrone (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadone C_{min} ND Metadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	I pazienti in terapia con metadone che iniziano il trattamento con Nevirapina Sandoz devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere aggiustata di conseguenza.
PRODOTTI ERBORISTICI		

Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante del preparato a base di erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>). Questo è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto da parte dell'erba di San Giovanni.	I prodotti di erboristeria contenenti erba di San Giovanni e Nevirapina Sandoz non devono essere co-somministrati (vedere il paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo erba di S. Giovanni, controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. Interrompendo l'assunzione dell'erba di San Giovanni i livelli di nevirapina possono aumentare. Può essere necessario aggiustare il dosaggio di Nevirapina Sandoz. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di San Giovanni.
----------------------	---	---

Altre informazioni:

Metaboliti della nevirapina: studi condotti con microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati di nevirapina non è stata influenzata dalla presenza di dapsonsone, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Ketoconazolo ed eritromicina hanno inibito in modo significativo la formazione dei metaboliti idrossilati di nevirapina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/ Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili non devono utilizzare i contraccettivi orali come unico metodo anticoncezionale, poiché nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza

I dati attualmente disponibili sulle donne in gravidanza non indicano alcuna tossicità malformativa e/o fetale/neonatale. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni osservabili (vedere il paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Nevirapina Sandoz deve essere prescritta con cautela nelle donne in gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente nelle donne con una conta di cellule CD4 superiore a 250 cellule/mm³ e con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma (50 o più copie/ml), queste condizioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere il paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza prove a conferma del fatto che l'assenza di un aumento del rischio di tossicità, osservata nelle donne pre-trattate che hanno iniziato il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/ml di HIV-1 nel plasma) e con conta di CD4 superiore a 250 cellule/mm³, si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati che hanno specificamente affrontato questo tema hanno escluso le donne in gravidanza, le quali erano anche poco rappresentate negli studi di coorte e nelle meta-analisi.

Allattamento

Nevirapina attraversa rapidamente la placenta ed è stata rilevata nel latte materno.

È comunque raccomandabile che le madri infette da virus HIV non allattino al seno, a causa del rischio di trasmissione postnatale del virus HIV, e che le madri debbano in ogni caso interrompere l'allattamento se iniziano il trattamento con nevirapina.

Fertilità

Nel corso degli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state riportate evidenze di fertilità compromessa. La rilevanza relativa all'uso clinico non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi specifici relativi alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con nevirapina possono sviluppare effetti indesiderati, come l'affaticamento. Pertanto si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se manifestano affaticamento, i pazienti devono evitare le attività potenzialmente pericolose, come guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate alla terapia con nevirapina riportate con maggiore frequenza in tutti gli studi clinici sono state eruzione cutanea, reazioni allergiche, epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, affaticamento, febbre, cefalea e mialgia.

L'esperienza post-marketing ha dimostrato che le reazioni avverse più gravi sono le seguenti: sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica ed eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzioni cutanee con sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4.).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse che potrebbero essere causalmente correlate alla somministrazione di nevirapina. La stima della frequenza si basa su dati raccolti da vari studi clinici per reazioni avverse considerate correlate al trattamento con nevirapina.

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune granulocitopenia
Non comune anemia

Disturbi del sistema immunitario

Comune ipersensibilità (inclusi reazione anafilattica, angioedema, orticaria)
Non comune reazione anafilattica
Raro eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici

Patologie del sistema nervoso

Comune cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune nausea, vomito, dolore addominale, diarrea

Patologie epatobiliari

Comune epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita) (1,9%)
Non comune ittero
Raro epatite fulminante (che può essere fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune eruzione cutanea (12,5%)

Non comune sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (che può essere fatale)
(0,2%), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune piressia, affaticamento

Esami diagnostici

Comune alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento dell'alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento dell'aspartato aminotransferasi; aumento della gamma-glutamilttransferasi; aumento degli enzimi epatici; ipertransaminasiemia)

Non comune calo dei livelli di fosforo nel sangue, aumento della pressione arteriosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nello studio 1100.1090, da cui sono stati rilevati la maggior parte degli eventi avversi correlati (n = 28), i pazienti trattati con placebo hanno avuto una più alta incidenza di eventi di granulocitopenia (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con nevirapina (2,5%).

E' stata rilevata reazione anafilattica durante la sorveglianza post-marketing, ma non è stata osservata in studi clinici randomizzati e controllati. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a nevirapina in studi clinici randomizzati e controllati (n = 2.718).

Diminuzione di fosforo nel sangue e aumento della pressione sanguigna sono stati osservati in studi clinici con somministrazione concomitante di tenofovir / emtricitabina.

Nei pazienti con infezione da HIV la terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia), inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso intraddominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorso-cervicale ("gobba di bufalo").

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata ad anomalie metaboliche quali ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere il paragrafo 4.4).

Quando nevirapina è stata utilizzata in associazione con altri agenti antiretrovirali sono state anche riportate le seguenti reazioni avverse: pancreatite, neuropatia periferica e trombocitopenia. Queste reazioni avverse sono comunemente associate ad altri agenti antiretrovirali e si possono prevedere quando nevirapina viene utilizzata in associazione ad altri agenti; è tuttavia improbabile che queste reazioni avverse siano dovute al trattamento con nevirapina. Raramente sono state riportate sindromi di insufficienza epatica/renale.

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART) può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere il paragrafo 4.4). Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves); tuttavia, il tempo segnalato per l'esordio è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio generalmente riconosciuti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o con esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere il paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è rappresentata dall'eruzione cutanea, che in studi controllati in regime di combinazione si è manifestato come attribuibile al trattamento con nevirapina nel 12.5% dei pazienti.

Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulari, associate o meno a prurito, localizzate sul tronco, sul viso e sulle estremità. Sono state riportate reazioni di ipersensibilità (reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Le eruzioni cutanee si possono manifestare isolate o nel contesto di un'eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzata da eruzione cutanea associata a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, con l'aggiunta di compromissioni viscerali quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

Nei pazienti trattati con nevirapina sono state osservate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. La maggior parte dei casi di eruzione cutanea grave si sono verificati entro le prime 6 settimane di trattamento e per alcuni casi è stata necessaria l'ospedalizzazione; per un paziente si è dovuto ricorrere a un intervento chirurgico (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio sono gli aumenti dei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFT), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero. Sono stati riportati casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fulminante fatale) nei pazienti trattati con nevirapina. Il fattore maggiormente predittivo di un evento epatico grave è stato l'aumento dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico, che richiede un attento monitoraggio (vedere il paragrafo 4.4.).

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati provenienti da uno studio clinico condotto su 361 pazienti in età pediatrica, la maggior parte dei quali trattati con ZVD o/e ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina sono stati simili a quelli osservati negli adulti. Nei bambini la granulocitopenia è stata osservata con maggiore frequenza. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al medicinale si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nell'ACTG 245, uno studio in doppio cieco controllato con placebo, la frequenza della granulocitopenia grave correlata al medicinale è stata di 5/305 pazienti (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o di sindrome di transizione da Stevens-Johnson a necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione, Agenzia Italiana del Farmaco, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti per il sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di nevirapina in seguito all'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno avuto esperienza di edema, eritema nodoso, affaticamento, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzione cutanea, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e perdita di peso. Tutti questi effetti sono cessati con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

È stato riportato un caso accidentale di sovradosaggio massiccio in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. Sono state osservate neutropenia e iperlattatemia

lievi e isolate, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era rimasto nella norma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa

Codice ATC J05AG01.

Meccanismo di azione

Nevirapina è un NNRTI del virus HIV-1. Nevirapina è un inibitore non competitivo della trascrittasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla trascrittasi inversa HIV-2 o sulle DNA polimerasi eucariotiche α , β , γ o δ .

Attività antivirale in vitro

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC₅₀ (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM contro gruppi di isolati M HIV-1 da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF replicanti nelle cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2923 isolati clinici in prevalenza del sottotipo B HIV-1, il valore mediano di EC₅₀ è stato pari a 90 nM. Valori simili di EC₅₀ sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata nelle cellule mononucleari di sangue periferico, nei monociti derivati da macrofagi e nelle linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha avuto alcuna attività antivirale nelle colture cellulari nei confronti di gruppi isolati O HIV-1 o HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere il paragrafo 4.5), che è stata additiva all'attività antagonista dell'inibitore della proteasi ritonavir o dell'inibitore di fusione enfuvirtide. Nevirapina ha mostrato un'azione additiva all'attività sinergica anti-HIV-1 in associazione con gli inibitori delle proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir and tipranavir e con gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir and zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è stata antagonizzata *in vitro* dal medicinale anti-HBV adefovir e dal medicinale anti-HCV ribavirina.

Resistenza

In coltura cellulare possono riprodursi isolati di HIV-1 con ridotta sensibilità a nevirapina (da 100 a 250 volte). L'analisi genotipica ha evidenziato mutazioni del gene Y181C e/o V106A della HIV-1 RT, a seconda del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina nella coltura cellulare non è stato alterato quando la selezione ha incluso nevirapina in associazione a diversi altri NNRTI.

L'analisi genotipica degli isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che avevano sperimentato fallimento virologico (n=71) e che ricevevano nevirapina una volta al giorno (n=25) o due volte al giorno (n=46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane ha evidenziato che gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano rispettivamente una o più delle seguenti sostituzioni associate alla resistenza agli NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistenza crociata

In vitro è stata osservata una rapida insorgenza di ceppi di HIV con resistenza crociata agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Si prevede una resistenza crociata a delavirdina ed efavirenz dopo il fallimento virologico con nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, successivamente può essere prescritto un regime terapeutico con etravirina. Una resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi HIV, inibitori dell'integrasi HIV o inibitori dell'entrata HIV è improbabile, a causa della diversità tra gli enzimi coinvolti. Analogamente, il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è scarso, poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla trascrittasi inversa.

Risultati clinici

Nevirapina è stata studiata sia in pazienti mai sottoposti a precedenti terapie sia in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi nei pazienti mai trattati in precedenza

Studio 2NN

Lo studio 2NN doppio non nucleosidico è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico e prospettico che ha confrontato gli NNRTI nevirapina ed efavirenz ed entrambi i medicinali somministrati in associazione.

1216 pazienti mai sottoposti a terapia antivirale con HIV-1 RNA plasmatico basale >5000 copie/ml sono stati assegnati al trattamento con nevirapina 400 mg una volta al giorno, nevirapina 200 mg due volte al giorno, efavirenz 600 mg una volta al giorno o nevirapina (400 mg) ed efavirenz (800 mg) una volta al giorno, più stavudina e lamivudina per 48 settimane.

L'endpoint primario, il fallimento del trattamento, era definito come una riduzione dell'HIV-1 RNA plasmatico inferiore a $1 \log_{10}$ nelle prime 12 settimane di trattamento, o come due misurazioni consecutive pari a oltre di 50 copie/ml dalla settimana 24 in poi, o come progressione della malattia.

L'età media era di 34 anni e circa il 64% dei pazienti era di sesso maschile e nei gruppi trattati con nevirapina due volte al giorno e con efavirenz la conta mediana delle cellule CD4 era rispettivamente pari a 170 e 190 cellule per mm^3 . Non c'erano differenze significative nelle caratteristiche demografiche e basali tra i due bracci di trattamento.

Il confronto predeterminato primario di efficacia era tra i gruppi in trattamento con nevirapina somministrato due volte al giorno ed efavirenz.

Il regime terapeutico con nevirapina due volte al giorno e il regime terapeutico con efavirenz non sono stati significativamente differenti ($p=0,091$) in termini di efficacia misurata attraverso il fallimento del trattamento, o sulla base di qualsiasi componente di fallimento del trattamento, incluso fallimento virologico.

L'uso simultaneo di nevirapina (400 mg) più efavirenz (800 mg) è stato associato alla più alta frequenza di eventi avversi clinici e alla più alta percentuale di fallimento del trattamento (53,1%). Poiché il regime di associazione di nevirapina ed efavirenz non ha avuto un'ulteriore efficacia e ha causato un maggior numero di eventi avversi rispetto al trattamento con il singolo medicinale, questo regime terapeutico non è raccomandato.

Il 20% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con nevirapina due volte al giorno e il 18% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento con efavirenz hanno sperimentato almeno un evento avverso clinico di grado 3 o 4. L'epatite clinica, riportata come evento avverso clinico, si è verificata in 10 (2,6%) e 2 (0,5%) pazienti, rispettivamente nei gruppi trattati con nevirapina due volte al giorno e nei gruppi trattati con efavirenz. La percentuale di pazienti con almeno una tossicità di laboratorio correlata al fegato di grado 3 o 4 è stata dell'8,3% per nevirapina due volte al giorno e del 4,5% per efavirenz. Tra questi pazienti, le percentuali di coinfezioni con il virus dell'epatite B o C erano del 6,7% e del 20,0% nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno e del 5,6% e dell'11,1% nel gruppo trattato con efavirenz.

Studio 2NN di follow-up a tre anni

È uno studio multicentrico retrospettivo che ha confrontato l'efficacia antivirale a 3 anni di nevirapina e efavirenz in associazione con stavudina e lamivudina dalla settimana 49 alla settimana 144 di trattamento nei pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN. Ai pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN e che erano ancora in follow-up attivo alla settimana 48 alla chiusura dello studio, era stato chiesto di partecipare allo studio di follow-up. Gli endpoint primari (percentuale di pazienti con fallimento del trattamento) e secondari dello studio, come anche la terapia di base, erano simili a quelli dello studio 2NN originale.

In questo studio è stata documentata una risposta duratura al trattamento con nevirapina per almeno tre anni ed è stata dimostrata, nell'ambito di un intervallo del 10%, l'equivalenza in termini di fallimento del trattamento tra nevirapina 200 mg due volte al giorno ed efavirenz. Sia gli endpoint primari ($p=0,92$) sia gli endpoint secondari non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra efavirenz e nevirapina 200 mg due volte al giorno.

Studi nei pazienti già trattati in precedenza

Studio NEFA

Lo studio NEFA è uno studio controllato, prospettico, randomizzato che ha valutato le opzioni terapeutiche per i pazienti che passano da un regime basato su inibitori della proteasi (IP) con carica virale non rilevabile a nevirapina, efavirenz o abacavir.

Lo studio ha randomizzato 460 adulti che assumevano due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e almeno un IP e con una carica virale inferiore a 200 copie/ml da almeno sei mesi al passaggio dall'IP a nevirapina (155 pazienti), efavirenz (156) o abacavir (149).

Gli endpoint primari dello studio erano la morte, la progressione della sindrome da immunodeficienza acquisita o l'aumento dei livelli di HIV-1 RNA a 200 o più copie/ml.

A 12 mesi le stime di Kaplan-Meier sulla probabilità di raggiungere l'endpoint erano del 10% nel gruppo nevirapina, del 6% nel gruppo efavirenz e del 13% nel gruppo abacavir ($P=0,10$ secondo un'analisi *intention-to-treat*).

L'incidenza globale degli eventi avversi è stata significativamente più bassa (61 pazienti, o 41%) nel gruppo trattato con abacavir che nel gruppo trattato con nevirapina (83 pazienti, o 54%) o in quello trattato con efavirenz (89 pazienti, o 57%). Un numero significativamente inferiore di pazienti nel gruppo trattato con abacavir (9 pazienti, o 6%) rispetto ai gruppi trattati con nevirapina (26 pazienti, o 17%) o efavirenz (27 pazienti, o 17%) ha sospeso il medicinale a causa di eventi avversi.

Trasmissione perinatale

Numerosi studi sono stati effettuati esaminando l'uso di nevirapina per quanto riguarda la trasmissione perinatale, in particolare HIVNET 012. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa di nevirapina nella trasmissione, utilizzandola in dose singola (13,1% ($n = 310$) nel gruppo nevirapina, contro il 25,1% ($n = 308$) nel gruppo zidovudina ultra-breve ($p = 0,00063$)). La monoterapia con nevirapina è stata associata con lo sviluppo di resistenza agli NNRTI. Nevirapina in dose singola nelle madri e nei neonati può causare una riduzione dell'efficacia se un regime di trattamento dell'HIV con nevirapina viene poi istituito entro 6 mesi o meno in questi pazienti. Combinazione di altri antiretrovirali con singola dose di nevirapina attenua la comparsa di resistenza a nevirapina. Dove altri farmaci antiretrovirali sono accessibili, il regime di una singola dose di nevirapina deve essere combinato con altri farmaci antiretrovirali efficaci (come raccomandato nelle linee guida riconosciute a livello internazionale).

La rilevanza clinica di questi dati sulla popolazione europea non è stata stabilita. Inoltre, nel caso nevirapina venga utilizzata come singola dose per prevenire la trasmissione verticale dell'infezione HIV-1, il rischio di epatotossicità nella madre e nel bambino non può essere escluso.

Popolazione pediatrica

I risultati di un'analisi a 48 settimane dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che i gruppi di dosaggio di nevirapina 4/7 mg/kg e 150 mg/m² sono stati ben tollerati ed efficaci nel trattamento dei pazienti pediatrici mai trattati in precedenza. In entrambi i gruppi di dosaggio è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ durante la settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In questo studio a 48 settimane non sono stati osservati in ognuno dei due gruppi risultati imprevisti relativi alla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: in seguito alla somministrazione orale nei volontari sani e nei pazienti adulti affetti da infezione da HIV-1, nevirapina viene assorbita rapidamente (>90%). La biodisponibilità assoluta, determinata in 12 volontari sani adulti in seguito alla somministrazione di dosi singole, è risultata del $93 \pm 9\%$ (media DS) per le compresse da 50 mg e del $91 \pm 8\%$ per la soluzione orale. Entro 4 ore dalla somministrazione di una dose singola di 200 mg è stato ottenuto un picco di concentrazione plasmatica di $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$). In seguito alla somministrazione di dosi multiple le concentrazioni di picco della nevirapina sembrano aumentare in maniera lineare all'interno dell'intervallo di dosaggio compreso tra 200 e 400 mg/die. I dati riportati in letteratura relativi a 20 pazienti con infezione da HIV trattati con 200 mg di nevirapina bid suggeriscono una C_{max} allo stato stazionario di $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) e una C_{min} di $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08), con un'AUC di $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5). Altri dati pubblicati sostengono queste conclusioni. L'efficacia a lungo termine sembra essere più probabile nei pazienti in cui i livelli minimi di nevirapina sono superiori a $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuzione: nevirapina è lipofila e praticamente non-ionizzata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa in volontari sani adulti, il volume di distribuzione di nevirapina è risultato pari a $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, ad indicare l'ampia distribuzione di nevirapina nell'uomo. Nevirapina attraversa rapidamente la placenta e viene rinvenuta nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e $10 \mu\text{g/ml}$ nevirapina si lega alle proteine plasmatiche per il 60% circa. Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n=6) sono risultate pari al 45% ($\pm 5\%$) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde approssimativamente alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Metabolismo ed eliminazione: gli studi *in vivo* nell'uomo e gli studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che nevirapina subisce un'ampia biotrasformazione mediante il metabolismo (ossidativo) del citocromo P450 in vari metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo di nevirapina è mediato principalmente dagli isoenzimi del citocromo P450 della famiglia CYP3A, benché altri isoenzimi possano avere un ruolo secondario. In uno studio sull'escrezione mediante bilancio di massa condotto su 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo stato stazionario e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina ^{14}C , è stato individuato circa il $91,4 \pm 10,5\%$ della dose radiomarcata, di cui l' $81,3 \pm 11,1\%$ nelle urine, che rappresentano la principale via di eliminazione, e il $10,1 \pm 1,5\%$ nelle feci. Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80% è rappresentata dai coniugati glucuronidi dei metaboliti idrossilati. Pertanto la metabolizzazione a opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione nell'uomo. Solo una piccola frazione (<5%) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3% della dose totale) è rappresentata dal farmaco immodificato, l'escrezione renale svolge pertanto un ruolo secondario nell'eliminazione del principio attivo.

È stato dimostrato che nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici del citocromo P450. La farmacocinetica di autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio di 1,5-2 volte della clearance orale apparente di nevirapina quando il trattamento continua da una singola dose a 2-4 settimane di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una corrispondente riduzione dell'emivita terminale di eliminazione di nevirapina nel plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25-30 ore in seguito al trattamento con dosi multiple di 200-400 mg/die.

Popolazioni speciali

Disfunzione renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina è stata paragonata tra 23 pazienti con disfunzione renale lieve ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), moderata ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) o grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), con insufficienza renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi e 8 pazienti con una funzionalità renale normale ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). La compromissione renale (lieve, moderata e grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che richiede dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% dell'AUC di nevirapina nel corso di una settimana di trattamento. Si è verificato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di

nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina con una dose addizionale di 200 mg di nevirapina dopo ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. I pazienti con CL_{Cr} ≤20 ml/min non richiedono alcun aggiustamento del dosaggio di nevirapina.

Disfunzione epatica: è stato condotto uno studio allo stato stazionario che ha confrontato 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore della compromissione epatica così suddivisi

lieve (n=17; punteggio 1-2 della scala di Ishak)

moderata (n=20; punteggio 3-4 della scala di Ishak)

o grave (n=9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per un paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio avevano assunto nevirapina 200 mg due volte al giorno per almeno 6 settimane prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio l'andamento farmacocinetico dei dosaggi multipli di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% dei pazienti con fibrosi epatica ha avuto concentrazioni a valle di nevirapina superiori a 9000 ng/ml (2 volte superiori al valore medio usuale a valle). I pazienti con compromissione epatica devono essere monitorati con attenzione per evidenziare un'eventuale tossicità indotta del medicinale.

Uno studio di farmacocinetica effettuato su pazienti negativi all'HIV con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), trattati con dose singola di 200 mg di nevirapina, ha evidenziato un significativo aumento dell'AUC di nevirapina in un paziente Child-Pugh B con ascite, il che suggerisce che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e con ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico. Poiché nevirapina a dosi multiple induce il suo stesso metabolismo, questo studio a dose singola può non essere indicativo dell'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dosi multiple (vedere il paragrafo 4.4).

Sesso e popolazione anziana

Nello studio multinazionale 2NN è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1077 pazienti, di cui 391 di sesso femminile. Le pazienti hanno mostrato una clearance di nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo né l'indice di massa corporea (IMC o BMI) hanno influenzato la clearance di nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea. La farmacocinetica di nevirapina nei pazienti adulti affetti da HIV-1 non sembra variare con l'età (intervallo: 19-68 anni) o con la razza (neri, ispanici, caucasici). Nevirapina non è stata specificamente studiata nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina nei pazienti di età pediatrica derivano da due fonti principali: uno studio pediatrico della durata di 48 settimane condotto in Sud Africa (BI 1100.1368) su 123 pazienti positivi all'HIV-1 di età compresa tra 3 mesi e 16 anni mai sottoposti a terapia antiretrovirale e da un'analisi consolidata di cinque protocolli di Gruppi di Studi Clinici su Pazienti Pediatrici con AIDS (Paediatric AIDS Clinical Trials Group - PACTG) che comprendevano 495 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 19 anni.

I dati di farmacocinetica su 33 pazienti (intervallo di età 0,77-13,7 anni) appartenenti al gruppo di campionatura intensiva hanno dimostrato che la clearance di nevirapina aumenta con l'aumentare dell'età proporzionalmente all'incremento della superficie corporea. Dosaggi di nevirapina pari a 150 mg/m² BID (dopo un periodo di induzione con 150 mg/m² QD) hanno prodotto una media geometrica o un valore medio a valle delle concentrazioni di nevirapina compresi tra 4 e 6 µg/ml (obiettivo derivato dai dati negli adulti). Inoltre le concentrazioni di nevirapina a valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

L'analisi consolidata dei protocolli 245, 356, 366, 377 e 403 dei Gruppi di Studi Clinici su Pazienti Pediatrici con AIDS (PACTG) ha consentito la valutazione dei pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 mesi (n=17) arruolati in questi studi PACTG. Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina osservate sono state comprese nell'intervallo osservato negli adulti e nella restante popolazione pediatrica, ma con maggiore variabilità tra i pazienti, in particolare nel secondo mese di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati non clinici non evidenziano alcun particolare rischio per l'uomo diverso da quelli osservati negli studi clinici. Negli studi di carcinogenesi, nevirapina ha indotto tumori epatici in ratti e topi. Questi risultati molto probabilmente sono correlati al fatto che nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, e non sono dovuti ad un meccanismo di azione genotossico. Nel corso di studi di tossicità riproduttiva sono state osservate evidenze di compromissione della fertilità nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Croscarmellosa sodica
Povidone (K30)
Silice colloidale anidra
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-Alluminio contenenti 14, 60 o 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040667014 "200 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco