

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nevirapina Zentiva 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese da biancastre a giallo pallido, a forma di capsula, biconvesse con impresso 'H' su un lato e '7' sul lato opposto, con linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di incisione serve solo per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nevirapina Zentiva 200 mg compresse è indicato in associazione con altri medicinali anti-retrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafo 4.4).

La maggiore parte dell'esperienza con nevirapina è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva a Nevirapina Zentiva si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nevirapina Zentiva deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Pazienti di età non inferiore a 16 anni

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

Se il paziente realizza di aver saltato una dose nelle 8 ore successive al momento previsto per l'assunzione, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Se viene dimenticata una dose e sono trascorse più di 8 ore, il paziente deve solo assumere la dose successiva all'ora stabilita.

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 Zentiva fino a che l'eruzione cutanea non si sia risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico di 200 mg una volta al giorno non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sotto esposizione e resistenza.

I pazienti che interrompono la terapia con nevirapina per più di 7 giorni devono ricominciare l'assunzione, in accordo allo schema posologico consigliato, seguendo la fase di induzione per due settimane.

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione della terapia con Nevirapina Zentiva (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Nevirapina non è stata specificatamente studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

Compromissione renale

Per i pazienti con disfunzione renale che richieda dialisi, si raccomanda un'ulteriore dose di 200 mg di nevirapina, successiva ad ogni trattamento di dialisi. I pazienti con $CL_{cr} \geq 20$ ml/min non necessitano di un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nevirapina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Seguendo lo schema posologico sopra descritto, Nevirapina Zentiva 200 mg compresse è consigliabile per bambini più grandi, in particolar modo adolescenti di età inferiore a 16 anni il cui peso corporeo è superiore a 50 kg o la cui superficie corporea è superiore a 1,25 m² in accordo alla formula di Mosteller. Per i ragazzi in questa fascia di età il cui peso corporeo è inferiore a 50 kg o la cui superficie corporea è inferiore a 1,25 m², è disponibile la forma farmaceutica sospensione orale, che può essere dosata secondo il peso corporeo o la superficie corporea.

Bambini di età inferiore a tre anni

Per i pazienti con meno di tre anni e per tutte le altre fasce d'età, è disponibile la forma farmaceutica sospensione orale a rilascio immediato.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con del liquido e non devono essere né frantumate, né masticate. Nevirapina Zentiva può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica dovuti a nevirapina.
- Pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o con AST o ALT > 5 ULN prima del trattamento, fino a quando i valori basali di AST/ALT non si siano stabilizzati a < 5 ULN.
- Risomministrazione a pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando nevirapina è stata risomministrata (vedere paragrafo 4.4).
- Prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere somministrati contemporaneamente per il potenziale rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nevirapina Zentiva deve essere utilizzato esclusivamente in associazione con almeno altri due farmaci antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Nevirapina Zentiva non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale attivo, poiché la monoterapia con qualsiasi antiretrovirale ha determinato resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti per evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e

**necrolisi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di eventi epatici e reazioni cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia, il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4 (>250/mm³ in adulti di sesso femminile e >400/mm³ in adulti di sesso maschile), sono associati a un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di RNA HIV-1 è rilevabile – ad es. ≥ 50 copie/ml - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non principalmente in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/ml o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di cellule CD4 superiore a 250 cellule/mm³ o in adulti di sesso maschile con conta di cellule CD4 superiore a 400 cellule/mm³ con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, se il beneficio atteso non supera il rischio. In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, grave reazione cutanea o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa successivamente a gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).
Lo schema posologico deve essere rigorosamente rispettato, specialmente nei 14 giorni della fase di induzione (vedere paragrafo 4.2).**

Reazioni cutanee

In 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, necrolisi epidermica tossica e reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e compromissioni viscerali. I pazienti devono essere attentamente controllati durante le prime 18 settimane di trattamento. Se si manifesta un'eruzione cutanea isolata, i pazienti devono essere attentamente controllati. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano un'eruzione cutanea grave o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici (quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato), incluso la sindrome Stevens-Johnson, o necrolisi epidermica tossica. Nevirapina deve essere definitivamente interrotta nei pazienti che manifestano reazione di ipersensibilità (caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale) vedere paragrafo 4.4.

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

È stata osservata rhabdmiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'uso concomitante di prednisone (40 mg/die per i primi 14 giorni di somministrazione) non riduce l'incidenza dell'eruzione cutanea associata a nevirapina, e può essere associato ad un aumento nell'incidenza e gravità dell'eruzione cutanea durante le prime 6 settimane di terapia con nevirapina.

Sono stati evidenziati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di gravi reazioni cutanee: quali la non osservanza della dose iniziale di 200 mg al giorno durante la fase di induzione e un lungo ritardo tra i sintomi iniziali ed il consulto medico. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare eruzioni cutanee rispetto agli uomini, indipendentemente dall'assunzione di nevirapina.

I pazienti devono essere informati che uno dei maggiori effetti tossici di nevirapina è l'eruzione cutanea, e che devono tempestivamente informare il proprio medico di qualsiasi episodio di eruzione cutanea ed evitare qualsiasi ritardo tra la comparsa dei sintomi iniziali ed 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 è durante questo periodo, che l'insorgenza di eruzione cutanea deve essere attentamente monitorata nei pazienti. I pazienti devono essere informati che, in caso di eruzione cutanea durante le 2 settimane del periodo di induzione, non si deve procedere all'aumento della dose fino a completa risoluzione dell'eruzione cutanea. Lo schema posologico di 200 mg una volta al giorno non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sotto esposizione e resistenza.

Ogni paziente che manifesti grave eruzione cutanea o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici quali febbre, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, edema facciale, dolori muscolari o articolari, o malessere generalizzato deve interrompere il medicinale e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. In questi pazienti nevirapina non deve essere risomministrata.

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

Nel caso si verifichi 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 deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere 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 uno stretto monitoraggio. Il rischio di eventi epatici è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Comunque il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

È stata osservata rhabdmiolisi in pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e/o epatiche associate all'uso di nevirapina.

L'aumento dei livelli di AST o ALT $\geq 2,5$ ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di reazioni avverse a livello epatico durante la terapia antiretrovirale, inclusi regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4 più elevata all'inizio della terapia con nevirapina in pazienti naive al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse 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 % verso 2,2 %). Pazienti di entrambi i sessi naive al trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4 più elevata all'inizio della terapia con nevirapina sono esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. In un'analisi retrospettiva condotta principalmente su pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/ml o superiore, le donne con conta di CD4 >250 cellule/mm³ presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4 <250 cellule/mm³ (11,0 % verso 0,9 %). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e conta di CD4 >400 cellule/mm³ (6,3 % verso 1,2 % degli uomini con conta di CD4 <400 cellule/mm³). Questo incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia della conta dei CD4 non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè <50 copie/ml).

I pazienti devono essere informati che le reazioni epatiche costituiscono una delle maggiori espressioni di tossicità di nevirapina e richiedono uno stretto controllo durante le prime 18 settimane. Devono essere informati di sospendere la terapia con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica che includa test di funzionalità epatica in caso si presentino sintomi indicativi di epatite.

Monitoraggio epatico

Prima di iniziare la terapia con nevirapina e a intervalli regolari durante la terapia devono essere effettuati esami clinici di laboratorio che includano test di funzionalità epatica.

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

Aumenti asintomatici degli enzimi epatici sono descritti frequentemente e non costituiscono necessariamente una controindicazione all'uso di nevirapina. Aumenti asintomatici dei livelli di GGT non costituiscono una controindicazione al proseguimento della terapia.

Il monitoraggio dei test epatici deve essere effettuato ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento, una volta al 3° mese e poi regolarmente. Il monitoraggio dei test epatici deve essere effettuato se il paziente manifesti segni o sintomi indicativi di epatite e/o ipersensibilità.

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

I medici ed i pazienti devono prestare attenzione ai segni prodromici o sintomi di epatite quali anoressia, nausea, ittero, bilirubinuria, feci acoliche, epatomegalia o iperestesia epatica. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verificano questi eventi.

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori basali 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, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di 200 mg/die per 14 giorni seguita dalla dose di 400 mg/die. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

Nel caso si verifichi epatite clinicamente manifesta, caratterizzata da anoressia, nausea, vomito, ittero e da alterazioni dei dati di laboratorio (quali anomalie del test di funzionalità epatica moderate o gravi (escluso GGT)), la somministrazione di nevirapina deve essere sospesa in modo permanente. Nevirapina Zentiva non deve essere risomministrato ai pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di epatite clinica causata dalla nevirapina.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di nevirapina non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Nevirapina Zentiva è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3). I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di associazione. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento anche alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche di questi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzione epatica preesistente, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata riportata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di nevirapina in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso di

nevirapina nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico, soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto tale impiego è decisamente sconsigliato.

La terapia di associazione con nevirapina non costituisce un trattamento risolutivo per i pazienti infettati 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 di sangue infetto.

Nelle donne che assumono Nevirapina Zentiva non devono essere usati, come unico metodo contraccettivo, metodi ormonali di controllo delle nascite diversi dal medrossiprogesterone acetato depot (DMPA), dal momento che la nevirapina potrebbe determinare una riduzione nelle 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 preservativi). Inoltre, quando si somministra la terapia ormonale post menopausale durante la somministrazione di nevirapina, si deve controllare il suo effetto terapeutico.

La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. 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 e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici ad esso associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi sierici e della glicemia a digiuno. I disordini del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, nevirapina è stata associata ad un aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia in assenza di studi specifici con nevirapina sulla variazione del rischio cardiovascolare in pazienti infetti da virus HIV, l'impatto clinico di questi dati non è noto. La scelta dei medicinali antiretrovirali deve essere primariamente guidata dalla loro efficacia antivirale.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, 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 combinata (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti prodotti con nevirapina: efavirenz, ketoconazolo, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir

(in associazione con cobicistat), atazanavir (in associazione con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (se non cosomministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatriche e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

| Medicinali per aree terapeutiche | Interazioni | Raccomandazioni relative alla co-somministrazione |
|----------------------------------|---|---|
| ANTI-INFETTIVI | | |
| Antiretrovirali | | |
| NRTIs | | |
| Didanosina 100-150 mg BID | Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21) | Didanosina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Emtricitabina | Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano. | Nevirapina Zentiva e emtricitabina possono essere cosomministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Abacavir | Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450. | Nevirapina Zentiva e abacavir possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Lamivudina 150 mg BID | Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina. | Lamivudina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| <p>Stavudina 30/40 mg BID</p> | <p>Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) C_{min} ND C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03)</p> <p>Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immutati.</p> | <p>Stavudina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.</p> |
| <p>Tenofovir 300 mg QD</p> | <p>I livelli plasmatici di tenofovir sono immutati quando co-somministrato con nevirapina.</p> <p>I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.</p> | <p>Tenofovir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.</p> |
| <p>Zidovudina 100-200 mg TID</p> | <p>Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.</p> | <p>Zidovudina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.</p> <p>La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatrici e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i parametri ematologici.</p> |
| <p>NNRTIs</p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg QD</p> | <p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p> | <p>La co-somministrazione di efavirenz e Nevirapina Zentiva 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).</p> |

| | | |
|--|--|--|
| Delavirdina | L'interazione non è stata studiata. | La somministrazione concomitante di Nevirapina Zentiva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| Etravirina | L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina. | La somministrazione concomitante di Nevirapina Zentiva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| Rilpivirina | L'interazione non è stata studiata. | La somministrazione concomitante di Nevirapina Zentiva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| PIs | | |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD | <p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg: AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p> | La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Nevirapina Zentiva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg bid | <p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p> | Darunavir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Fosamprenavir 1.400 mg BID</p> | <p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p> | <p>La co-somministrazione di fosamprenavir e Nevirapina Zentiva non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).</p> |
| <p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID</p> | <p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p> | <p>Fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID</p> | <p><u>Pazienti adulti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p> | <p>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 il cibo è raccomandato in associazione con Nevirapina Zentiva. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Nevirapina Zentiva quando co-somministrato con lopinavir.</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m² BID</p> | <p><u>Pazienti pediatrici:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p> | <p>Per i bambini, un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m² due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Nevirapina Zentiva, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| Ritonavir 600 mg BID | Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) 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 Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Saquinavir/ritonavir | I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina. | Saquinavir/ritonavir e Nevirapina Zentiva 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 infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C _{min} di TPV. | Tipranavir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| INIBITORI DELL'ENTRATA | | |
| Enfuvirtide | A causa del percorso metabolico non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide e nevirapina. | Enfuvirtide e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Maraviroc 300 mg QD | Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) C _{min} ND C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) (rispetto ai controlli storici) Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti. | Maraviroc e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| INIBITORI DELL'INTEGRASI | | |
| Elvitegravir/cobicistat | Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo 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 Zentiva. | La co-somministrazione di Nevirapina Zentiva con 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 sono attese interazioni. | Raltegravir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| ANTIBIOTICI | | |

| | | |
|---------------------------------------|--|--|
| <p>Claritromicina 500 mg BID</p> | <p>Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,26 C_{min} ↑ 1,28 C_{max} ↑ 1,24 (rispetto ai controlli storici)</p> | <p>L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della 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 l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.</p> |
| <p>Rifabutina 150 o 300 mg QD</p> | <p>Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>È stato riportato un aumento della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici, clinicamente non rilevante.</p> | <p>Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e Nevirapina Zentiva. Rifabutina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità interpersonale in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla rifabutina e tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto, la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| Rifampicina 600 mg QD | Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) C _{min} ND C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 C _{min} ↓ 0,32 C _{max} ↓ 0,50 (rispetto ai controlli storici) | La co-somministrazione di rifampicina e Nevirapina Zentiva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Nevirapina Zentiva e che devono 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) C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) 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 a Nevirapina Zentiva, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti. |
| Itraconazolo 200 mg QD | Itraconazolo AUC ↓ 0,39 C _{min} ↓ 0,13 C _{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina. | Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di co-somministrazione di questi due farmaci. |
| Ketoconazolo 400 mg QD | Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} ND 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 Zentiva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C | | |
| Adefovir | I risultati degli studi <i>in vitro</i> hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa. | Adefovir e Nevirapina Zentiva 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 aumentarne o diminuirne l'esposizione. Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir erano diminuite quando somministrato con un NNRTI con un percorso metabolico simile a nevirapina. Il risultato clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato in modo diretto. | La co-somministrazione di boceprevir e Nevirapina Zentiva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| Entecavir | Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative. | Entecavir e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati) | Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative. | Gli interferoni e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Ribavirina | I risultati degli studi <i>in vitro</i> hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative. | Ribavirina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Telaprevir | Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P. Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. La cosomministrazione di telaprevir e medicinali che inducono il CYP3A e/o la P-gp possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco per telaprevir con nevirapina, tuttavia gli studi di interazione di telaprevir con un NNRTI con un percorso metabolico simile a nevirapina hanno mostrato livelli ridotti di entrambi. I risultati degli studi DDI di telaprevir con | Occorre cautela in caso di co-somministrazione di telaprevir con nevirapina. Se co-somministrato con Nevirapina Zentiva, deve essere considerato un aggiustamento posologico di telaprevir. |

| | | |
|--|---|--|
| | efavirenz indicano che occorre cautela quando telaprevir è in co-somministrazione con induttori del P450. | |
| Telvivudina | Telvivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). A causa del percorso metabolico di telvivudina, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative. | Telvivudina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| ANTIACIDI | | |
| Cimetidina | Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina $C_{min} \uparrow 1,07$ | Cimetidina e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| ANTITROMBOTICI | | |
| Warfarin | L'interazione tra nevirapina e il farmaco antitrombotico warfarin è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza. | È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione. |
| CONTRACCETTIVI | | |
| Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi | DMPA AUC ↔ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Nevirapina AUC ↑ 1,20 $C_{max} \uparrow 1,20$ | La co-somministrazione di Nevirapina Zentiva non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA. DMPA e Nevirapina Zentiva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. |
| Etinilestradiolo (EE) 0,035 mg | EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} ND $C_{max} \leftrightarrow 0,94$ (0,79-1,12) | I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo contraccettivo in donne che assumono |
| Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD) | NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} NR $C_{max} \downarrow 0,84$ (0,73-0,97) | Nevirapina Zentiva (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con Nevirapina Zentiva. |

| ANALGESICI/OPPIOIDI | | |
|--|---|---|
| Metadone con dosaggio individuale per paziente | Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67) | I pazienti in trattamento con metadone, che iniziano la terapia con Nevirapina Zentiva, devono essere controllati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza. |
| PREPARATI DI ERBE MEDICINALI | | |
| Erba di San Giovanni | I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati di erbe medicinali a base di erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>). Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del farmaco, causata dall'erba di S. Giovanni. | Prodotti a base di erbe che contengono l'erba di S. Giovanni e Nevirapina Zentiva non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli virali e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. La dose di Nevirapina Zentiva può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'erba di S. Giovanni. |

Altre informazioni :

Metaboliti della nevirapina: Studi condotti impiegando microsomi di epatociti umani indicano che la formazione di metaboliti idrossilati della nevirapina non viene influenzata dalla presenza di dapsona, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo. Il ketoconazolo e l'eritromicina inibiscono significativamente la formazione di metaboliti idrossilati della 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 medicinali (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Gravidanza

I dati al momento disponibili su donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o di tossicità sul feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Studi sulla tossicità riproduttiva effettuati su ratti e conigli gravidi non hanno rilevato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. Si deve prescrivere con cautela nevirapina a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'epatotossicità è più frequente in 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 valutazioni devono essere considerate al momento della decisione terapeutica (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono abbastanza evidenze per confermare che l'assenza di aumento di rischio di tossicità, riscontrata in donne pre-trattate che iniziavano il trattamento con nevirapina con carica virale non rilevabile (meno di 50 copie/ml di HIV-1 nel plasma) e conta CD4 superiore a 250 cellule/mm³ si applichi anche alle donne in gravidanza. Tutti gli studi randomizzati specifici per questi aspetti escludevano le donne in gravidanza e le stesse erano poco rappresentate negli studi di coorte così come nelle meta-analisi.

Allattamento

La nevirapina attraversa rapidamente la placenta ed è stata trovata nel latte materno.

L'allattamento al seno è sconsigliato nelle madri infette da virus HIV per il rischio di trasmissione postnatale del virus HIV e comunque deve essere interrotto in caso di trattamento con nevirapina.

Fertilità

Negli studi di tossicità riproduttiva, nei ratti sono state riportate evidenze di fertilità compromessa.

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 ed all'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Nevirapina Zentiva possono sviluppare reazioni avverse come sensazione di affaticamento. Pertanto, si raccomanda cautela quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

L'esperienza clinica acquisita successiva alla commercializzazione ha mostrato che le reazioni avverse più gravi sono la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, grave epatite/insufficienza epatica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzati da eruzione cutanea 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 del paziente. (vedere paragrafo 4.4.).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse la cui causa può essere correlata 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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: reazione al 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 (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: eruzione cutanea (12,5%)

Non comune: sindrome di Stevens Johnson/necrolisi epidermica tossica (anche 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: ipertensione, debolezza

Esami diagnostici

Comune: alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di alanina aminotransferasi; aumento delle transaminasi; aumento di aspartato aminotransferasi; aumento di 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 pervenuti la maggior parte degli eventi avversi correlati ($n=28$), nei pazienti trattati con placebo si è riscontrata una maggiore incidenza di episodi di granulocitopenia (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con nevirapina (2,5%).

La reazione anafilattica è stata identificata durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione, ma non durante gli studi clinici randomizzati, controllati. La frequenza è stata stimata da un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a nevirapina in studi clinici randomizzati, controllati ($n=2.718$).

Il calo dei livelli di fosforo nel sangue e l'aumento della pressione arteriosa sono stati osservati negli studi clinici che prevedevano la co-somministrazione di tenofovir/emtricitabina.

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo).

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

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

In 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. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è rappresentata da eruzione cutanea, che negli studi controllati si è manifestata nel 12,5% dei pazienti trattati con terapia combinata.

Normalmente le eruzioni cutanee sono da lievi a moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state riportate ipersensibilità (reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni cutanee isolate o nell'ambito di una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia associate a 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 necrolisi epidermica tossica (TEN). Sono stati riportati casi fatali di SJS, TEN e reazione 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 ad un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.4).

Apparato epato-biliare

Aumenti nei valori dei parametri di funzionalità epatica (LFTs), quali ALT, AST, GGT, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, rappresentano le alterazioni più frequenti dei parametri di laboratorio. Fra questi i più frequenti sono gli aumenti asintomatici dei livelli di GGT. Sono stati riportati casi di ittero. Casi di epatite (epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa l'epatite fulminante fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con nevirapina. Può essere predittivo di un evento epatico grave il riscontro di alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto controllo (vedere paragrafo 4.4.).

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati di uno studio clinico condotto su 361 pazienti in età pediatrica la maggior parte dei quali trattata con ZVD o/e ddI, gli eventi avversi più frequentemente riportati correlati a nevirapina erano simili a quelli osservati negli adulti. La granulocitopenia è stata osservata

più frequentemente nei bambini. In uno studio clinico in aperto (ACTG 180) la granulocitopenia considerata come correlata al farmaco si è verificata in 5/37 pazienti (13,5%). Nello ACTG 245, uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, la frequenza di granulocitopenia grave correlata al farmaco è stata di 5/305 (1,6%). In questa popolazione sono stati riportati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson o sindrome di transizione Stevens-Johnson /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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di nevirapina a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6.000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, debolezza, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

È stato riportato un caso di sovradosaggio massivo, accidentale in un neonato. La dose ingerita era pari a 40 volte la dose raccomandata di 2 mg/kg/die. È stata osservata neutropenia lieve isolata e iperlactatemia, che sono scomparse spontaneamente entro una settimana senza alcuna complicazione clinica. Un anno più tardi lo sviluppo del bambino era nella norma.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa.

Codice ATC J05AG01.

Meccanismo di azione

La nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1. La nevirapina è un inibitore non competitivo della transcriptasi inversa del virus HIV-1, ma non esercita un effetto inibitorio biologicamente significativo sulla transcriptasi 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 riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2.923 isolati clinici soprattutto di sottotipo B HIV-1, il valore mediano di EC₅₀ era pari a 90 nM. Valori simili di EC₅₀ sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati di gruppi O HIV-1 o HIV-2.

Nevirapina in associazione con efavirenz ha evidenziato una forte attività antagonista anti-HIV-1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5) e 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 della proteasi amprenavir,

atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, e gli NRTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir e zidovudina. L'attività anti-HIV-1 di nevirapina è antagonizzata dal farmaco anti-HBV adefovir e dal farmaco anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistenza

Isolati virali HIV-1 con ridotta suscettibilità alla nevirapina (da 100 a 250 volte), possono riprodursi in coltura cellulare. L'analisi genotipica ha evidenziato la comparsa di mutazioni nel gene Y181C e/o V106A della RT virale in funzione del ceppo virale e della linea cellulare impiegata. Il tempo di insorgenza della resistenza a nevirapina in coltura cellulare non era alterato quando la selezione includeva nevirapina in associazione a altri NNRTI.

L'analisi genotipica di isolati virali provenienti da pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali che erano in fallimento virologico (n=71) trattati con nevirapina una volta al giorno (n=25) o due volte al giorno (n=46) in associazione con lamivudina e stavudina per 48 settimane evidenziava che, rispettivamente, gli isolati di 8/25 e 23/46 pazienti contenevano 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 NNRTI. Resistenza crociata a delavirdina ed efavirenz è attesa dopo fallimento virologico a nevirapina. In funzione dei risultati dei test di resistenza, un regime terapeutico con etravirina può essere prescritto successivamente. Resistenza crociata tra nevirapina e inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi o inibitori dell'entrata è improbabile a causa dei diversi enzimi coinvolti. Analogamente il potenziale di resistenza crociata fra nevirapina e gli NRTI è ridotto poiché le molecole hanno differenti siti di legame sulla transcriptasi inversa.

Risultati clinici

Nevirapina è stata studiata sia in pazienti non sottoposti a precedente trattamento che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi in pazienti naive al trattamento

Studio 2NN

Lo studio 2NN, doppio non nucleosidico, era uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, prospettico che confrontava gli NNRTI nevirapina ed efavirenz o entrambi somministrati in associazione.

1.216 pazienti naive alla terapia antiretrovirale, con HIV-1 RNA plasmatico basale > 5.000 copie/ml erano 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) e efavirenz (800 mg) una volta al giorno, più stavudina e lamivudina per 48 settimane.

L'endpoint primario, fallimento del trattamento, era definito come riduzione dell'HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 1 log₁₀ nelle prime 12 settimane di trattamento, o due misurazioni consecutive di più di 50 copie/ml dalla settimana 24 in poi, o progressione della malattia.

L'età media era di 34 anni e circa il 64% dei pazienti erano maschi, la conta mediana delle cellule CD4 era rispettivamente pari a 170 e 190 cellule per mm³ nei gruppi trattati con Nevirapina Zentiva due volte al giorno e efavirenz. Non c'erano differenze significative delle caratteristiche demografiche e basali tra i gruppi di trattamento.

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

Il regime terapeutico con nevirapina due volte al giorno e il regime terapeutico con efavirenz non erano significativamente differenti (p=0,091) in termini di efficacia misurata come fallimento del trattamento, o ogni componente di fallimento del trattamento incluso il fallimento virologico.

L'uso simultaneo di nevirapina (400 mg) più efavirenz (800 mg) era associato alla più alta frequenza di eventi avversi clinici e alla più alta percentuale di fallimento del trattamento (53,1%). Poiché l'uso associato di nevirapina ed efavirenz non aggiungeva un'ulteriore efficacia e causava 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 avevano almeno un evento avverso clinico di grado 3 o 4. Epatite clinica, riportata come evento avverso clinico, si è verificata in 10 (2,6%) e 2 (0,5%) pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno e nel gruppo trattato con efavirenz. La percentuale di pazienti con almeno una tossicità dei parametri di laboratorio correlati al fegato, di grado 3 o 4 era 8,3% per nevirapina due volte al giorno e 4,5% per efavirenz. Tra questi pazienti, le percentuali di coinfezioni con il virus dell'epatite B o C erano 6,7% e 20,0% nel gruppo trattato con nevirapina due volte al giorno, 5,6% e 11,1% nel gruppo trattato con efavirenz.

Studio di follow-up di tre anni a 2NN

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 ed erano ancora in follow-up attivo presso il centro 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 analoghi 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 all'interno di un intervallo del 10%, l'equivalenza tra nevirapina 200 mg due volte al giorno ed efavirenz in termini di fallimento del trattamento. Sia gli endpoint primari ($p = 0,92$) che gli endpoint secondari non hanno mostrato differenze statisticamente significative fra efavirenz e nevirapina 200 mg due volte al giorno.

Studi in pazienti già trattati in precedenza

Studio NEFA

Lo studio NEFA è uno studio controllato, prospettico, randomizzato che ha valutato le opzioni di trattamento per i pazienti, con carica virale non rilevabile, che sostituivano una terapia con inibitore della proteasi (PI) con nevirapina o efavirenz o abacavir.

Secondo il disegno dello studio 460 adulti in trattamento con almeno un PI e due inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa e con una carica virale inferiore a 200 c/ml da almeno sei mesi, venivano randomizzati a ricevere nevirapina (155 pazienti), efavirenz (156) o abacavir (149).

Gli endpoint primari dello studio erano la morte, la progressione della sindrome da immunodeficienza acquisita e l'aumento dei livelli di HIV-1 RNA a > 200 copie per millilitro.

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

L'incidenza globale degli eventi avversi era 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%). Significativamente meno pazienti nel gruppo trattato con abacavir (9 pazienti, o 6%) che nel gruppo trattato con nevirapina (26 pazienti, o 17%) o nel gruppo trattato con efavirenz (27 pazienti, o 17%) hanno sospeso il medicinale in studio a causa di eventi avversi.

Trasmissione perinatale

Sono stati condotti numerosi studi per valutare l'uso di nevirapina nella trasmissione perinatale, il più rilevante dei quali è il HIVNET 012. Questo studio ha dimostrato una significativa riduzione della trasmissione utilizzando una dose singola di nevirapina (13,1% (n = 310) nel gruppo trattato con nevirapina, rispetto a 25,1% (n = 308) nel gruppo sottoposto a trattamento ultra-breve con zidovudina (p = 0,00063)). La monoterapia con nevirapina è stata associata con lo sviluppo di resistenza ai NNRTI. La somministrazione della dose singola di nevirapina nelle madri o nei neonati può portare ad efficacia ridotta se questi pazienti sono sottoposti entro i 6 mesi successivi ad un regime di trattamento per l'HIV che preveda nevirapina. L'associazione di altri antiretrovirali con la dose singola di nevirapina attenua l'insorgenza di resistenza alla nevirapina. Ove siano accessibili altri medicinali antiretrovirali, il regime con dose singola di nevirapina deve essere associato ad ulteriori medicinali antiretrovirali efficaci (come raccomandato dalle linee guida internazionalmente riconosciute).

La rilevanza clinica di questi dati sulla popolazione Europea non è nota. Inoltre, nel caso nevirapina venga utilizzata in dose singola 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 dell'analisi alla settimana 48 dello studio condotto in Sud Africa BI 1100.1368 hanno confermato che nevirapina è ben tollerata ed efficace nel trattamento antiretrovirale dei pazienti pediatrici naive che hanno assunto il farmaco secondo due diverse posologie: un gruppo ha assunto la dose di 4/7 mg/kg, e un gruppo la dose di 150 mg/m². In entrambi i gruppi è stato osservato un marcato incremento della percentuale di cellule CD4+ alla settimana 48. Inoltre entrambi gli schemi posologici si sono dimostrati efficaci nel ridurre la carica virale. In questo studio a 48 settimane in entrambi i gruppi non sono stati osservati risultati inattesi relativi alla sicurezza del prodotto.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale nei volontari sani e nei pazienti adulti affetti da infezione da HIV-1, la nevirapina viene rapidamente assorbita (> 90 %). La biodisponibilità assoluta, determinata in 12 volontari sani adulti in seguito a somministrazione in dose singola, è risultata del 93 ± 9 % (media DS) per la compressa da 50 mg e del 91 ± 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 nevirapina di 2 ± 0,4 mcg/ml (7,5 µM). In seguito a somministrazioni ripetute si nota che le concentrazioni di picco di nevirapina aumentano linearmente per dosi comprese tra 200 e 400 mg/die. Dati riportati in letteratura relativi a 20 pazienti affetti da infezione da HIV, trattati con 200 mg di nevirapina bid, suggeriscono allo steady state una C_{max} di 5,74 µg/ml (5,00 - 7,44) e una C_{min} di 3,73 µg/ml (3,20 - 5,08) con un AUC di 109,0 h*µg/ml (96,0-143,5). Altri dati pubblicati sostengono queste conclusioni. L'efficacia a lungo termine sembra essere più probabile in quei pazienti in cui i livelli minimi di nevirapina sono superiori a 3,5 µg/ml.

Distribuzione

La nevirapina è lipofila e praticamente indissociata a pH fisiologico. In seguito alla somministrazione endovenosa nei volontari sani adulti, il volume di distribuzione (Vdss) della nevirapina è risultato di 1,21 ± 0,09 l/kg, indice dell'ampia distribuzione della nevirapina nell'uomo. La nevirapina attraversa rapidamente la placenta e si ritrova nel latte materno. A concentrazioni plasmatiche comprese tra 1 e 10 µg/ml, la nevirapina si lega per il 60 % circa alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di nevirapina nel liquido cerebrospinale umano (n = 6) sono risultate pari al 45 % (± 5 %) delle concentrazioni plasmatiche; questo rapporto corrisponde circa alla frazione non legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

Studi *in vivo* nell'uomo e studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno dimostrato che la nevirapina subisce ampiamente la biotrasformazione ossidativa da parte del citocromo P450, con formazione di diversi metaboliti idrossilati. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani indicano che il metabolismo ossidativo della 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 in 8 volontari sani di sesso maschile a cui è stata somministrata nevirapina 200 mg due volte al giorno fino a raggiungere lo *steady-state* e successivamente una dose singola di 50 mg di nevirapina- C^{14} , è stato individuato circa il $91,4 \pm 10,5$ % della dose radiomarcata, con le urine ($81,3 \pm 11,1$ %) che rappresentano la principale via di eliminazione rispetto alle feci ($10,1 \pm 1,5$ %). Una percentuale di radioattività nelle urine superiore all'80 % è rappresentata dai coniugati glucuronici dei metaboliti idrossilati. Pertanto la metabolizzazione ad opera del citocromo P450, la coniugazione con acido glucuronico e l'escrezione urinaria dei metaboliti glucuronidati rappresenta la principale via di biotrasformazione ed eliminazione della nevirapina nell'uomo. Solo una piccola frazione (< 5 %) della radioattività nelle urine (corrispondente a meno del 3 % della dose totale) è rappresentata dal farmaco tal quale, quindi l'escrezione renale svolge un ruolo minore nell'eliminazione del composto iniziale.

È dimostrato che la nevirapina è un induttore degli enzimi metabolici epatici citocromo P450 dipendenti. La farmacocinetica dell'autoinduzione è caratterizzata da un aumento medio nella *clearance* orale apparente della nevirapina che va da 1,5 a 2 volte quando si passa da una singola dose a 2 o 4 settimane, rispettivamente, di trattamento con 200-400 mg al giorno. L'autoinduzione causa anche una riduzione dell'emivita nell'ultima fase di eliminazione della nevirapina dal plasma, da circa 45 ore (dose singola) a circa 25 - 30 ore in seguito al trattamento a dosi ripetute di 200 - 400 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Disfunzione renale

La farmacocinetica di una dose singola di nevirapina è stata paragonata in 23 pazienti con disfunzione renale sia lieve ($50 \leq CL_{cr} < 80$ ml/min), sia moderata ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/min), che grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min), compromissione renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale ($CL_{cr} > 80$ ml/min). La compromissione renale (lieve, moderata, grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato 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 in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente pazienti con $CL_{cr} \geq 20$ ml/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina.

Disfunzioni epatiche

E' stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da differenti gradi di fibrosi cistica utilizzata come indicatore di compromissione epatica, così suddivisi: compromissione lieve (n=17; punteggio 1-2 della scala di Ishak), compromissione moderata (n=20; punteggio 3-4 della scala di Ishak) o compromissione grave (n=9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio assumevano una terapia antiretrovirale contenente 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 della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di nevirapina a valle superiori a 9.000 ng/ml (2 volte superiori il valore medio usuale). I pazienti

con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta del farmaco.

Uno studio di farmacocinetica effettuato in 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 della nevirapina in un paziente Child-Pugh B con ascite, suggerendo che i pazienti con funzionalità epatica in peggioramento e ascite possono essere a rischio di accumulo di nevirapina nel circolo sistemico. Poiché nevirapina a dosi multiple induce il proprio metabolismo, questo studio a dose singola può non riflettere l'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica a dose multipla (vedere paragrafo 4.4).

Genere e anziani

Nello studio internazionale 2NN, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1.077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina inferiore 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 (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea. La farmacocinetica della nevirapina nei pazienti adulti infettati da HIV-1 non sembra variare con l'età (intervallo: 19-68 anni) o la razza (neri, ispanici, caucasici). Nevirapina non è stata specificamente studiata in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

I dati riguardanti la farmacocinetica di nevirapina in pazienti di età pediatrica derivano da due principali studi: uno studio 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 in Pazienti Pediatrici con AIDS (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 a 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 nell'adulto). Inoltre, le concentrazioni di nevirapina a valle osservate erano confrontabili tra i due metodi.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici, basati su studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, non evidenziano alcun particolare rischio per l'uomo diverso da quelli osservati negli studi clinici. Negli studi di cancerogenesi, la nevirapina ha causato tumori del fegato nel topo e nel ratto. Queste evidenze sono più probabilmente dovute al fatto che la nevirapina è un forte induttore degli enzimi epatici, piuttosto che ad un meccanismo di azione genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Croscarmellosa sodica
Povidone (K30)
Silice colloidale anidra
Sodio amidoglicolato
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 contenente 14, 60 o 120 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia Srl, Viale L. Bodio n. 37/b - 20158 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042746014 - "200 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 042746026 - "200 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 042746038 - "200 mg compresse" 120 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO