

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nevirapine Teva 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 168 mg monohydrátu laktosy Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé, oválné, bikonvexní tablety. Na jedné straně je vyraženo označení „N“, půlicí rýha a „200“. Na opačné straně je vyražena půlicí rýha. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nevirapine Teva je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním nevirapinu je v kombinaci s nukleozidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Výběr následné terapie po nevirapinu má být na základě klinické zkušenosti a testů rezistence (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Nevirapine Teva má být podáván lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

Dávkování

Pacienti ve věku 16 let a starší

Doporučená dávka přípravku Nevirapine Teva je jedna 200 mg tableta denně po dobu prvních 14 dní (toto úvodní dávkování má být dodrženo, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky), následovaná dávkou jedna 200 mg tableta dvakrát denně v kombinaci s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety nebo jejichž tělesná hmotnost je nižší než 50 kg nebo jejichž tělesný povrch je menší než 1,25 m² přepočtem dle Mostellera, mají v případě potřeby užívat jiné perorální formy nevirapinu, pokud jsou k dispozici.

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 8 hodin od doby, kdy měla být dávka užita, má tuto dávku užít co nejdříve. Jestliže již uplynulo více než 8 hodin, pacient má užít až další dávku v obvyklou dobu užívání.

Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

Pacientům, u kterých se objevila kožní vyrážka během úvodní 14 denní periody, nemá být dávka 200 mg/den zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Výskyt ojedinělé vyrážky má být pozorně sledován (viz bod 4.4). Dávkovací režim 200 mg jednou denně má být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti, kteří přeruší užívání nevirapinu na více než 7 dní, mají znovu začít s doporučeným dávkovacím režimem za užití úvodního dávkování po dobu 2 týdnů.

Vyskytující se projevy toxicity, které vyžadují přerušení užívání přípravku Nevirapine Teva (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší lidé

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2.

Porucha funkce jater

Nevirapin nesmí být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Nevirapine Teva 200 mg tablety, podávané dle výše uvedeného dávkovacího režimu, jsou vhodné pro větší děti, zejména pro dospívající mladší 16 let, s tělesnou hmotností více než 50 kg nebo jejichž povrch těla je více než 1,25 m² přepočtem podle Mostellera.

Způsob podání

Tablety mají být zapíjeny tekutinou bez rozdrobení a kousání. Přípravek Nevirapine Teva může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Opakované podávání pacientům u kterých došlo k trvalému ukončení léčby z důvodů vývoje těžké kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky, hypersenzitivními reakcemi nebo klinicky zjištěnou hepatitidou vyvolanou nevirapinem.

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebo pacienty, u kterých před léčbou dosahují hodnoty AST nebo ALT > 5 násobek horní hranice laboratorní normy, dokud se základní hodnoty AST/ALT nestabilizují na úrovni nižší, než je 5 násobek horní hranice laboratorní normy.

Opakované podávání pacientům, u kterých během léčby nevirapinem došlo k nárůstu hodnot AST nebo ALT na > 5 násobek horní hranice laboratorní normy a u kterých se projevil rychlý návrat abnormalit jaterních testů po opětovném zahájení léčby nevirapinem (viz bod 4.4).

Současné užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), může vést k riziku snížení koncentrace nevirapinu v plazmě a ke snížení jeho klinických účinků (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Nevirapine Teva má být podáván v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1).

Přípravek Nevirapine Teva nemá být užíván jako jediné aktivní antiretrovirotikum, neboť se ukázalo, že monoterapie jakýmkoli antiretrovirotikem vede k virové rezistenci.

Prvních 18 týdnů léčby nevirapinem je kritickým obdobím vyžadujícím pečlivé sledování pacienta k odhalení případných projevů závažných a život ohrožujících kožních reakcí (včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)) a závažné hepatitidy/jaterního selhání. Nejvyšší riziko výskytu jaterních příhod a kožních reakcí je v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Avšak riziko výskytu jaterních příhod přetrvává i po tomto období a sledování pacientů má pokračovat v častých intervalech. Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk ($>250/\text{mm}^3$ u dospělých žen a $>400/\text{mm}^3$ u dospělých mužů) na počátku léčby jsou spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí, jestliže má pacient detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, tj. koncentraci >50 kopií/ml, při zahájení léčby přípravkem Nevirapine Teva. Protože byla pozorována závažná a život ohrožující hepatotoxicita v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší, nemá být léčba přípravkem Nevirapine Teva zahájena u dospělých žen s počtem CD4+ buněk větším než 250 buněk/ mm^3 a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/ mm^3 , kteří mají detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, ledaže by přínos převážil riziko.

V některých případech hepatální poškození postupovalo navzdory přerušení léčby. Pacienti se známkami nebo příznaky hepatitidy, závažné kožní reakce nebo reakcí hypersenzitivity musí přerušit léčbu nevirapinem a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Léčba nevirapinem nesmí být znovu zahájena po závažných hepatálních a kožních reakcích nebo hypersenzitivních reakcích (viz bod 4.3).

Kromě toho musí být přesně dodržena dávka, zvláště v úvodní 14 denní periodě (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně fatálních případů, se objevily u pacientů léčených nevirapinem převážně během prvních 6 týdnů léčby. Patří mezi ně případy Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a hypersenzitivní reakce charakterizované vyrážkou, konstitučními nálezy a viscerálním postižením. Pacienti mají být intenzivně sledováni během prvních 18 týdnů léčby. Pacienti by měli být pozorně sledováni při výskytu ojedinělé vyrážky. Léčba nevirapinem musí být trvale přerušena u pacientů, u nichž došlo k rozvoji závažné kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky (jako horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost), včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. Podávání nevirapinu musí být trvale přerušeno u pacientů s projevy hypersenzitivity (charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky plus viscerálním postižením jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce), viz bod 4.4.

Podávání přípravku Nevirapine Teva ve vyšších než doporučených dávkách může zvýšit četnost a závažnost kožních reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Současné užívání prednisonu (40 mg/den po dobu prvních 14 dnů léčby nevirapinem) neukázalo snížení výskytu vyrážky spojené s podáváním nevirapinu a může být spojováno se zvýšením výskytu a závažnosti vyrážky během prvních 6 týdnů léčby nevirapinem.

Byly identifikovány některé rizikové faktory vedoucí k rozvoji závažných kožních reakcí, které zahrnují nedodržení dávky při úvodním dávkování 200 mg denně a dlouhou dobu mezi počátkem

příznaků a upozorněním lékaře. Bylo zjištěno, že ženy jsou vzhledem k rozvoji vyrážky rizikovější než muži, bez ohledu na to, zda jim nevirapin je či není v terapii podáván.

Pacienty je nutno informovat, že hlavním toxickým projevem nevirapinu je kožní vyrážka. Musí být poučeni, že je třeba ihned upozornit lékaře na výskyt jakékoli vyrážky a že všechny kožní vyrážky musí být lékaři bezodkladně hlášeny ihned. Většina vyrážek spojená s podáváním nevirapinu se objevuje v prvních 6 týdnech léčby. Proto je v tomto období nutno u pacientů pečlivě kontrolovat výskyt kožních změn. Pacienti musí být informováni, že při výskytu jakékoli vyrážky během úvodní dvoutýdenní periody nesmí být následně dávka zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti se závažnou vyrážkou nebo s vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky, jako je horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost, musí přerušit léčbu přípravkem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U těchto pacientů nesmí být léčba nevirapinem opět zahájena.

U pacientů s podezřením na rozvoj kožní vyrážky spojené s užíváním přípravku Nevirapine Teva je třeba provést vyšetření jaterních funkcí. Pacientům se středním až závažným zvýšením hodnot (AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy) by mělo být podávání nevirapinu trvale ukončeno.

Jestliže se vyskytnou reakce hypersenzitivity, charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie, plus viscerální postižení jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce, musí být léčba nevirapinem trvale přerušena a nesmí být opět zahájena (viz bod 4.3).

Jaterní reakce

U pacientů léčených nevirapinem se může vyskytnout těžká, život ohrožující hepatotoxicita, včetně fulminantní fatální hepatitidy. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje bedlivé sledování. Nejvyšší riziko výskytu jaterních reakcí existuje v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Nicméně riziko trvá přes toto období a sledování pacientů je nutné v častých intervalech v průběhu další léčby.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Zvýšené hodnoty AST nebo ALT na hodnoty $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy a/nebo současná infekce hepatitidy B a/nebo C při zahájení antiretrovirové léčby jsou obecně spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí v průběhu antiretrovirové léčby při režimech dávkování nevirapinu.

Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4⁺ buněk na začátku léčby nevirapinem u dosud neléčených pacientů jsou spojeny se zvýšeným rizikem výskytu jaterních nežádoucích účinků. U žen je riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou třikrát vyšší než u mužů (5,8 % proti 2,2 %). Dosud neléčení pacienti mužského i ženského pohlaví s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě s vyšším počtem CD4⁺ buněk na počátku léčby nevirapinem mají vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních poruch spojených s nevirapinem. Při retrospektivním posouzení převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4⁺ buněk >250 buněk/mm³ měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků ve srovnání s ženami s počtem CD4⁺ buněk < 250 buněk/mm³ (11,0 % proti 0,9 %). Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě a s počtem CD4⁺ buněk > 400 buněk/mm³ (6,3 % proti 1,2 % u mužů s počtem CD4⁺ buněk < 400 buněk/mm³). Toto zvýšené riziko toxicity na základě hodnoty počtu CD4⁺ buněk nebylo zjištěno u pacientů s nedetekovatelnou (tj. <50 kopií/ml) plazmatickou virovou náloží.

Pacienti musí být poučeni, že jaterní reakce jsou závažným toxickým projevem nevirapinu a vyžadují pečlivé sledování během prvních 18 týdnů léčby. Musí být informováni, že při výskytu příznaků odpovídajících hepatitidě musí přerušit léčbu nevirapinem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, která by měla zahrnovat jaterní testy.

Monitorování jaterních funkcí

Před zahájením léčby nevirapinem je třeba vyšetřit laboratorní hodnoty, včetně jaterních testů, a poté je během léčby ve vhodných intervalech kontrolovat.

Při podávání nevirapinu byly zaznamenány abnormální jaterní testy, některé již v prvních týdnech terapie.

Často bývá popisováno asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale není bezpodmínečnou kontraindikací podávání nevirapinu. Asymptomatické zvýšení GMT není kontraindikací v pokračování léčby.

Monitorování jaterních testů musí být prováděno každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, ve třetím měsíci a poté pravidelně. Kontrolu jaterních funkcí je třeba provést, pokud má pacient známky či příznaky odpovídající hepatitidě a/nebo hypersenzitivitě.

Pokud AST nebo ALT vzrostou před léčbou nebo v průběhu léčby na $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy, je třeba jaterní testy monitorovat častěji během pravidelných klinických kontrol. Nevirapin se nesmí podávat pacientům, u kterých je před léčbou AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT <5 násobek horní hranice laboratorní normy (viz bod 4.3).

Lékaři i pacienti musí být opatrní ve vztahu k možným úvodním příznakům a projevům hepatitidy jako anorexie, nauzea, žloutenka, bilirubinurie, acholická stolice, hepatomegalie nebo citlivost jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned vyhledat lékařskou pomoc v případě výskytu těchto příznaků.

Pokud v průběhu léčby hodnoty AST nebo ALT vzrostou na >5 násobek horní hranice laboratorní normy, podávání nevirapinu je nutno okamžitě ukončit. Pokud AST a ALT poklesnou na základní hodnoty a pokud nemá pacient žádné klinické známky a příznaky hepatitidy, vyrážku, konstituční příznaky nebo jiné nálezy svědčící o orgánovém poškození, lze případně nevirapin podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počáteční dávce 200 mg/den po dobu 14 dní, následované dávkou 400 mg denně. V těchto případech je nutné častější sledování jaterních funkcí. Pokud dojde k rychlému návratu jaterních abnormalit, je nutno nevirapin trvale vysadit.

Pokud dojde k vývoji klinické hepatitidy charakterizované anorexií, nauzeou, zvracením, žloutenkou A TAKÉ abnormálními laboratorními nálezy (jako jsou středně závažné nebo závažné abnormality jaterních testů (vyjma GMT), je třeba nevirapin trvale vysadit. Nevirapin nesmí být znovu nasazeno pacientům, u kterých muselo být trvale vysazeno z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost nevirapinu nebyla stanovena u pacientů s těžkými poruchami jater. Nevirapin je kontraindikován u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pugh C, viz bod 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačují, že při podávání nevirapinu pacientům se středně závažnou jaterní dysfunkcí je nutná opatrnost (Child-Pugh B). U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se rovněž podívejte do příslušných informací pro tyto léčivé přípravky.

Pacienti s již dříve existujícím poškozením jaterních funkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšeným výskytem abnormalit jaterních funkcí a měli by být kontrolováni dle standardní praxe. Pokud je u těchto pacientů zřejmé, že došlo ke zhoršení jaterního onemocnění, je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Další upozornění

Postexpoziční profylaxe: závažná hepatotoxicita, včetně selhání funkce jater vyžadující transplantaci, byla hlášena u jedinců bez infekce HIV, kteří dostávali dávky nevirapinu opakovaně v rámci postexpoziční profylaxe (PEP) - neschválené podávání. Podávání nevirapinu při PEP nebylo zkoumáno zvláštní studií, zejména pokud jde o otázku délky léčby, a proto se důrazně nedoporučuje.

Kombinovaná léčba s nevirapinem nevede k vyléčení HIV-1 infekce; pacienti mohou i nadále trpět onemocněními přidruženými k pokročilé infekci virem HIV-1, včetně oportunních infekcí.

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Hormonální antikoncepční metody jiné než depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA) nemají být používány u žen užívajících přípravky Nevirapine Teva jako jediný způsob antikoncepce, protože nevirapin může snižovat plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu a též pro snížení rizika přenosu viru HIV je doporučena bariérová antikoncepce (např. kondom). Pokud je užívána postmenopauzální hormonální terapie při současném podávání nevirapinu, je třeba monitorovat její terapeutický efekt.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích byl nevirapin spojen se zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu. Při nedostatku specifických studií však klinický dopad těchto zjištění není znám. Navíc nebylo prokázáno, že by nevirapin způsoboval poruchy metabolismu glukózy.

Osteonekróza: ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Dostupné farmakokinetické údaje ukazují, že současné užívání rifampicinu a nevirapinu nelze

doporučit. Kromě toho se nedoporučuje kombinace následujících léčivých látek s přípravkem Nevirapine Teva: efavirenz, ketokonazol, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), boceprevir, fosamprenavir (není-li podáván současně s ritonavirem v nízké dávce) (viz bod 4.5).

Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřevnou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Pomocné látky

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje 336 mg laktózy v maximální doporučené dávce. Pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, například s galaktosemií, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevirapin je induktorem enzymu CYP3A a potenciálně i CYP2B6, maximum indukce nastává během 2-4 týdnů od zahájení opakovaného podávání nevirapinu.

Při podávání spolu s nevirapinem se mohou snižovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných touto metabolickou cestou. Proto se při podávání spolu s nevirapinem doporučuje pečlivě monitorovat terapeutickou účinnost léčivých přípravků metabolizovaných cytochromem P450.

Vstřebávání nevirapinu není ovlivněno jídlem, antacidy nebo léčivými přípravky, jejichž složkou je látka sloužící jako alkalický pufr.

Údaje o interakcích jsou uvedeny jako hodnoty geometrického průměru s 90% intervalem spolehlivosti (90 % CI), pokud jsou tyto údaje k dispozici. ND = nebylo stanoveno, ↑ = zvýšeno, ↓ = sníženo, ↔ = žádný vliv

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení ohledně podávání současně
PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY		
Antiretrovirotika		
<i>NRTI (nukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibitorem lidského enzymu CYP 450	Nevirapine Teva a emtricitabin mohou být podávány současně bez úpravy dávkování
Abakavir	V lidských jaterních mikrozomech abakavir neinhibuje izoformy cytochromu P450	Nevirapine Teva a abakavir mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.

Lamivudin 150 mg 2x denně	Beze změn zjevné clearance a distribučního objemu lamivudinu, což svědčí o neexistujícím indukčním vlivu nevirapinu na clearance lamivudinu.	Lamivudin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Stavudin: 30/40 mg 2x denně	Stavudin AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v porovnání s historickými kontrolami se hladiny jeví jako nezměněné	Stavudin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Tenofovir 300 mg 1x denně	Plazmatické hladiny tenofoviru zůstávají beze změny při současném podávání spolu s nevirapinem. Plazmatické hladiny nevirapinu se nemění při současném podávání spolu s tenofovirem.	Tenofovir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Zidovudin 100-200 mg 3x denně	Zidovudin AUC $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} $\downarrow$ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin nemá vliv na jeho farmakokinetiku.	Zidovudin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování. Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřevnou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.
NNRTIs (nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy)		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} $\downarrow$ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} $\downarrow$ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenzu a přípravku Nevirapine Teva (viz bod 4.4) pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenzu nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Delavirdin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Nevirapine Teva spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin	Současné podávání etravirinu spolu s nevirapinem může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací etravirinu, a tím ke ztrátě jeho terapeutického účinku.	Současné podávání přípravku Nevirapine Teva spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Nevirapine Teva spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).

PI (inhibitory proteáz)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v porovnání s 300/100 mg bez nevirapinu) Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir s přípravkem Nevirapine Teva (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně	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) Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně	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) Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Nevirapine Teva, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem. (viz bod 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	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) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Kombinaci fosamprenavir/ritonavir s přípravkem Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Lopinavir/ritonavir (tobolky) 400/100 mg 2x denně	Dospělí pacienti: 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)	Doporučuje se zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 533/133 mg (4 tobolky) nebo 500/125 mg (5 tablet à 100/25 mg) 2x denně s jídlem v kombinaci s přípravkem Nevirapine Teva. Není nutná úprava dávky nevirapinu při současném podávání s lopinavirem.
Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² (perorální roztok) 2x	Pediatrickí pacienti: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na

denně	Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	300/75 mg/m ² 2x denně spolu s jídlem, je-li podávána spolu s přípravkem Nevirapine Teva, a to zejména u pacientů, u kterých existuje podezření na sníženou citlivost vůči kombinaci lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x denně	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) Nevirapin: Současné podávání ritonaviru nevede k žádným klinicky významným změnám plazmatických hladin nevirapinu.	Ritonavir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir	Omezené údaje, které jsou k dispozici o měkkých gelových tobolkách sachinaviru posíleného o ritonavir, nesvědčí o žádné klinicky významné interakci mezi sachinavirem posíleným o ritonavir a nevirapinem.	Kombinaci sachinavir/ritonavir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x denně	Nebyla provedena žádná specifická studie vzájemné lékové interakce. Omezené údaje dostupné z fáze IIa studie u HIV-infikovaných pacientů ukázaly klinicky nevýznamný 20% pokles C _{min} tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Inhibitory vstupu (inhibitory fúze)		
Enfuvirtid	Vzhledem k metabolické dráze se neočekávají žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi enfuvirtidem a nevirapinem.	Enfuvirtid a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Maravirok 300 mg 1x denně	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C _{min} ND Maravirok C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) v porovnání s historickými kontrolami Koncentrace nevirapinu neměřeny, neočekává se nějaký vliv.	Maravirok a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Inhibitory integrázy		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakce nebyly studovány. Kobicistat, inhibitor cytochromu P450 3A, významně inhibuje jaterní enzymy stejně jako ostatní metabolické procesy. Proto by pravděpodobně současné podávání mohlo způsobit změnu plazmatických hladin kobicistatu a přípravku Nevirapine Teva.	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Nevirapine Teva s elvitegravirem v kombinaci s kobicistatem (viz bod 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x denně	Nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k metabolické cestě raltegraviru se neočekává nějaká interakce.	Raltegravir a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Antibiotika		
Klarithromycin 500 mg 2x denně	Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)	Expozice vůči klarithromycinu byla významně snížena,

	Klarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.	expozice vůči 14-OH metabolitu zvýšena. Protože aktivní metabolit klarithromycinu má sníženou aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, celková aktivita proti patogenu může být změněná. Je třeba zvážit alternativy klarithromycinu, jako je azithromycin. Doporučuje se pečlivé sledování možných jaterních abnormalit.
Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Byl hlášen klinicky nevýznamný nárůst zjevné clearance nevirapinu (o 9 %) v porovnání s historickými údaji.	Není pozorován žádný významný vliv na průměrné farmakokinetické parametry rifabutinu a nevirapinu. Rifabutin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování. Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě u pacientů může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči rifabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity rifabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.
Rifampicin 600 mg 1x denně	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami	Současné podávání rifampicinu a přípravku Nevirapine Teva se nedoporučuje (viz bod 4.4). Lékaři, kteří potřebují léčit pacienty současně infikované tuberkulózou a užívající režim léků obsahující nevirapin, mohou zvážit současné podávání rifabutinu místo rifampicinu.
Antimykotika		
Flukonazol 200 mg 1x denně	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.	Vzhledem k riziku zvýšené expozice přípravku Nevirapine Teva je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.
Itrakonazol 200 mg 1x denně	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C_{max} ↓ 0,62	Je třeba zvážit zvýšení dávky itrakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.

	Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.	
Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Nevirapine Teva se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C		
Adefovir	Výsledky studií <i>in vitro</i> ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s adefovirem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Adefovir neovlivňoval žádnou z běžných izoform CYP, o kterých je známo, že jsou zapojeny do metabolismu léků u lidí, a je vylučován renálně. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce	Adefovir a Nevirapine Teva lze současně podávat bez úprav dávek.
Boceprevir	Boceprevir je částečně metabolizován CYP3A4/5. Současné podávání bocepreviru s léky, které indukují nebo inhibují CYP3A4/5, by mohlo snížit nebo zvýšit expozici. Minimální plazmatické koncentrace bocepreviru se snížily při podávání s NNRTI s podobnou metabolickou cestou jako nevirapin. Klinický výsledek tohoto pozorovaného snížení minimálních koncentrací bocepreviru nebyl přímo hodnocen.	Současné podávání bocepreviru a Nevirapine Teva se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibítozem enzymů cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické cestě entekaviru není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Entekavir a Nevirapine Teva lze současně podávat bez úprav dávek.
Interferony (pegylovaný interferon alfa 2a a alfa 2b)	Interferony nemají žádný známý účinek na CYP 3A4 nebo 2B6. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Interferony a Nevirapine Teva lze současně podávat bez úprav dávek.
Ribavirin	Výsledky <i>in vitro</i> studií ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s ribavirinem, v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450, a ze studií toxicity neexistují žádné důkazy, že ribavirin indukuje jaterní enzymy. Není očekávána	Ribavirin a Nevirapine Teva lze současně podávat bez úprav dávek.

	žádná klinicky významná léková interakce	
Telaprevir	Telaprevir je metabolizován CYP3A v játrech a je substrátem glykoproteinu P. Do metabolismu mohou být zapojeny další enzymy. Společné podávání telapreviru a léčivých přípravků, které indukují CYP3A a/nebo P-gp, může snížit plazmatické koncentrace telapreviru. Nebyla provedena žádná studie lékové interakce telapreviru s nevirapinem, ale studie interakcí telapreviru s NNRTI s podobnou metabolickou dráhou jako nevirapin ukázaly pokles hladin na obou stranách. Výsledky interakčních studií telapreviru s efavirenzem ukazují, že při současném podávání telapreviru s induktory P450 je nutná opatrnost.	Při současném podávání telapreviru s nevirapinem je nutná opatrnost. Je nutno zvážit úpravu dávky telapreviru, pokud je podáván současně s Nevirapine Teva.
Telbivudin	Telbivudin není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické dráze telbivudinu není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Telbivudin a Nevirapine Teva lze současně podávat bez úprav dávek.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu. Nevirapin C _{min} ↑ 1,07	Cimetidin a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interakce mezi nevirapinem a antitrombotickým přípravkem warfarinem je komplexní, s potenciálem jak pro nárůst tak pro pokles času koagulace při současném podávání.	Je nutná pečlivá monitorace úrovně antikoagulace.
KONTRACEPTIVA		
Depomedroxyprogesteronacetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C _{max} ↑ 1,20	Současné podávání nevirapinu neměnilo supresivní efekt DMPA na ovulaci. DMPA a přípravek Nevirapine Teva lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Ethinylestradiol (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)	Perorální hormonální kontraceptiva nesmí být používána jako jediná metoda kontracepce u žen užívajících přípravek Nevirapine Teva (viz bod 4.4). Nebyly stanoveny přiměřené dávky hormonálních
Norethisteron (NET) 1,0 mg 1x denně	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	

		kontraceptiv (perorálních nebo v jiné formě aplikace) jiných než DMPA v kombinaci s nevirapinem s ohledem na bezpečnost a účinnost.
ANALGETIKA/OPIOIDY		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Nevirapine Teva, musí být monitorovány projevy abstinčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Sérové hladiny nevirapinu se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy metabolizující léčivý přípravek a/nebo jeho transportní proteiny.	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí současně podávat s přípravkem Nevirapine Teva (viz bod 4.3). Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, zkontrolujte hladiny nevirapinu a, pokud je to možné, hladinu viru a podávání třezalky ukončete. Hladiny nevirapinu mohou po ukončení podávání třezalky tečkované stoupnout. Může nastat nutnost úpravy dávky přípravku Nevirapine Teva. Indukční efekt může po ukončení léčby třezalkou tečkovanou přetrvávat nejméně dva týdny.

Další informace:

Metabolity nevirapinu: Studie s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že tvorba hydroxylovaných metabolitů nevirapinu nebyla ovlivněna dapsonem, rifabutinem, rifampicinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem. Ketokonazol a erythromycin významně inhibovaly tvorbu hydroxylovaných metabolitů nevirapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku nesmí užívat perorální antikoncepční přípravky jako jedinou metodu antikoncepce, protože nevirapin může snížit plazmatické koncentrace těchto léků (viz body 4.4. a 4.5).

Těhotenství

Aktuálně dostupné údaje u těhotných žen nesvědčí pro malformace nebo fetoneonatální toxicitu. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Ve studiích reprodukce u březích potkanů a králíků nebyla zjištěna žádná zjevná teratogenita (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Při předepisování nevirapinu těhotným ženám je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.4). Protože hepatotoxicita je častější u žen s počtem buněk CD4 vyšším než 250 buněk/mm³ s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě (50 nebo více kopií/ml), je třeba při terapeutickém rozhodnutí brát tyto okolnosti v úvahu (viz bod 4.4). Není dostatek důkazů pro tvrzení, že absence

zvýšeného rizika toxicity, které je pozorováno u již léčených žen na začátku léčby přípravkem Nevirapine Teva s nedetekovatelnou virovou náloží (méně než 50 kopií/ml HIV-1 v plazmě) a počtem CD4+ buněk nad 250 buněk/mm³, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyrazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

Kojení

Nevirapin snadno prostupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce.

Doporučuje se, aby HIV pozitivní matky nekojily své děti vzhledem k riziku postnatálního přenosu viru HIV a aby přerušily kojení v případě, že užívají nevirapin.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity byly zjištěny důkazy svědčící pro vznik poruch fertility potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Specifické studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Pacienti by však měli být upozorněni na to, že se během léčby přípravkem Nevirapine Teva může vyskytnout únava. Proto se při řízení vozidel nebo obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost. Pokud pacienti pociťují únavu, měli by se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě nevirapinem ve všech klinických studiích byly vyrážka, alergické reakce, hepatitida, abnormální jaterní testy, nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, únava, horečka, bolesti hlavy a svalů.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, závažná hepatitida/jaterní selhání a poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovaná vyrážkou s konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím vyžadujícím přísné monitorování (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky, které mohou mít případný vztah k podávání nevirapinu. Odhady frekvence výskytu jsou založeny na údajích shromážděných z klinických studií v případech, kdy se jednalo o příčinný vztah k podávání nevirapinu.

Četnost nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$)

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: granulocytopenie
Méně časté: anémie

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky)
Méně časté: anafylaktická reakce
Vzácné: poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,9%)

Méně časté: žloutenka

Vzácné: fulminantní hepatitida (může být fatální)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: vyrážka (12,5 %)

Méně časté: Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (může být fatální) (0,2 %), angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: bolesti svalů, bolesti kloubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: pyrexie, únava

Vyšetření

Časté: abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení transamináz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gammaglutamyltransferázy; zvýšení jaterního enzymu; hypertransaminazemie)

Méně časté: snížení hladiny fosforu v krvi, zvýšení krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve studii 1100.1090, ve které byla zaznamenána většina souvisejících nežádoucích účinků (n = 28), měli pacienti léčení placebem vyšší výskyt granulocytopenie (3,3%) než pacienti léčení nevirapinem (2,5%).

Anafylaktická reakce byla zjištěna při sledování po uvedení na trh, ale nebyla pozorována v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odvozena ze statistické kalkulace na základě celkového počtu pacientů léčených nevirapinem v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 2718).

Pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku byly pozorovány v klinických studiích při současném podávání tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pankreatitida, periferní neuropatie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je nevirapin použit v kombinaci s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto reakce jsou způsobeny léčbou nevirapinem. Vzácně byly hlášeny syndromy hepatorenálního selhání.

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kůže a podkoží

Nejběžnějším projevem toxicity nevirapinu je kožní vyrážka, v režimech kombinované léčby v kontrolovaných studiích se objevila kožní vyrážka u 12,5% pacientů.

Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědících nebo nesvědících, jsou lokalizovány na trupu, tváři a končetinách. Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaktické reakce, angioedém a kopřivka). Vyrážky vyskytující se samotné nebo v souvislosti s polékovou reakcí a eozinofilií a systémovými příznaky, charakterizovanými vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce.

U pacientů léčených nevirapinem se objevují závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Byly zaznamenány smrtelné případy SJS, TEN a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Většina závažných vyrážek se objevila v průběhu prvních 6 týdnů léčby, některé z těchto případů vyžadovaly hospitalizaci. U jednoho pacienta bylo třeba provést chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

Hepatobiliární

Nejčastěji pozorovanými abnormalitami laboratorních testů je zvýšení hodnot jaterních testů včetně ALT, AST, GMT, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Asymptomatická zvýšení GMT jsou nejčastější. Byly hlášeny případy žloutenky. U pacientů léčených nevirapinem byly popsány případy hepatitidy (těžké a život ohrožující hepatotoxicity, včetně smrtelné fulminantní hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů byly nejlepším ukazatelem v předpovědi vzniku závažné jaterní příhody. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje přísné monitorování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s 361 dětskými pacienty, z nichž většina dostávala kombinovanou léčbu se zidovudinem a/nebo didanosinem, bylo shledáno, že v souvislosti s léčbou nevirapinem byly nejčastější nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých pacientů. Granulocytopenie byla u dětí pozorována častěji. V otevřené klinické studii (ACTG 180) bylo vyhodnoceno, že granulocytopenie souvisí s podávaným léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podávaným léčivým přípravkem 1,6% (u 5 z 305 pacientů). U této skupiny populace byly zaznamenány ojedinělé případy Stevens-Johnsonova syndromu či Stevens-Johnsonova syndromu spolu s toxickou epidermální nekrolýzou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování nevirapinem v rozsahu dávek od 800 do 6 000 mg na den při podávání po dobu až 15 dní. U pacientů se předávkování projevovalo otoky, erythema nodosum, únavou, horečkou, bolestí hlavy, nespavostí, nauzeou, plicní infiltrací, kožní vyrážkou, závratěmi, zvracením, zvýšením transamináz a váhovým úbytkem. Po přerušení terapie nevirapinem tyto účinky mizí.

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ silného neúmyslného předávkování novorozence. Podaná dávka byla 40násobek doporučené dávky 2 mg/kg/den. Byla zjištěna mírná izolovaná neutropenie a hyperlaktatemie, které spontánně vymizely během jednoho týdne bez klinických komplikací. Rok poté vývoj dítěte zůstal normální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AG01.

Mechanismus účinku

Nevirapin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Nevirapin je nekompetitivní inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibiční účinek na reverzní transkriptázu viru HIV-2 nebo na eukaryotické DNA polymerázy α , β , γ nebo δ .

Antivirová aktivita *in vitro*

Hodnota mediánu EC₅₀ nevirapinu (50% inhibiční koncentrace) byla 63 nmol proti panelu skupiny M HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, F, G, a H a cirkulujících rekombinantních forem (CRF), CRF01 AE, CRF02_AG a CRF12_BF replikujících se v lidských embryonálních ledvinových buňkách 293 (buňky HEK 293). U panelu 2 923 klinických HIV-1 izolátů převážně podtypu B byla průměrná hodnota EC₅₀ 90 nmol. Podobné hodnoty EC₅₀ jsou zjištěny, když se antivirová aktivita nevirapinu měří v mononukleárních buňkách periferní krve, v makrofázích odvozených z monocytů nebo v lymfoblastoidní buněčné linii. V buněčné kultuře nevykázal nevirapin žádnou antivirovou aktivitu proti izolátům HIV-1 skupiny O nebo izolátům HIV-2.

Nevirapin v kombinaci s efavirenzem vykazoval silnou antagonistickou aktivitu vůči HIV-1 *in vitro* (viz bod 4.5) a působil aditivně až antagonisticky s inhibitorem proteáz ritonavirem a s inhibitorem fúze enfuvirtidem. Nevirapin vykazoval aditivní až synergickou aktivitu proti HIV-1 v kombinaci s inhibitory proteáz amprenavirem, atazanavirem, indinavirem, lopinavirem, sachinavirem a tipranavirem a s NRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem a zidovudinem. Aktivita nevirapinu proti HIV-1 byla *in vitro* antagonizována léčivým přípravkem proti viru hepatitidy B (HBV) adefovirem a léčivým přípravkem proti viru hepatitidy C (HCV) ribavirem.

Rezistence

V buněčné kultuře se objevují HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí (100 – 250 x) vůči nevirapinu. Genotypová analýza prokázala mutace Y181C a/nebo V106A genu HIV-1 RT v závislosti na kmeni viru a použité buněčné linii. Čas do vzniku rezistence vůči nevirapinu v buněčné kultuře se nezměnil, když selekce zahrnovala nevirapin v kombinaci s několika dalšími NNRTI.

Genotypová analýza izolátů od pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých došlo k virologickému selhání (n = 71), a kteří dostávali nevirapin jednou denně (n = 25) nebo dvakrát denně (n = 46) v kombinaci s lamivudinem a stavudinem po dobu 48 týdnů, ukázala, že izoláty od 8/25 respektive od 23/46 pacientů obsahovaly jednu nebo více z následujících substitucí, spojených s rezistencí vůči NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Zkřížená rezistence

In vitro byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po

virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k delavirdinu a efavirenzu. V závislosti na výsledcích testů rezistence může být následně použit režim obsahující etravirin. Zkřížená rezistence mezi nevirapinem a inhibitory HIV proteázy, inhibitory HIV integrázy nebo inhibitory vstupu HIV je nepravděpodobná, protože cíle zúčastněných enzymů jsou odlišné. Podobně je nízký i potenciál na zkříženou rezistenci mezi nevirapinem a NRTI, protože molekuly mají odlišná vazebná místa na reverzní transkriptáze.

Klinické výsledky

Nevirapin byl hodnocen u pacientů dosud neléčených i u pacientů již léčených.

Studie u dosud neléčených pacientů

Studie 2NN

Dvojitá nenukleosidová studie 2 NN byla randomizovaná otevřená multicentrická prospektivní studie srovnávající nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy - nevirapin, efavirenz a oba léčivé přípravky užívané společně.

1216 pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kopií/ml ve výchozím stavu bylo rozřazeno k užívání nevirapinu 400 mg jednou denně, nevirapinu 200 mg dvakrát denně, efavirenzu 600 mg jednou denně nebo nevirapinu (400 mg) a efavirenzu (800 mg) jednou denně, plus stavudinu a lamivudinu po dobu 48 týdnů.

Primární koncový ukazatel, selhání léčby, byl definován jako pokles plazmatické hladiny HIV-1 RNA v prvních 12 týdnech menší než 1 log₁₀ nebo dvě po sobě jdoucí měření více než 50 kopií/ml od 24. týdne dále nebo progresi onemocnění.

Medián věku byl 34 let a asi 64 % pacientů tvořili muži; medián počtu CD4 buněk byl 170 buněk na mm³ ve skupině nevirapinu dvakrát denně a 190 buněk na mm³ ve skupině efavirenzu. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné významné rozdíly v demografických a výchozích charakteristikách.

Předem určené srovnávání primární účinnosti probíhalo mezi léčebnou skupinou s nevirapinem dvakrát denně a léčebnou skupinou s efavirenzem

Dávkovací režim nevirapinu dvakrát denně a dávkovací režim efavirenzu nebyly významně odlišné ($p = 0,091$) z hlediska účinnosti měřené výskytem selhání léčby nebo kteroukoliv složku selhání léčby včetně virologického selhání.

Společné užívání nevirapinu (400 mg) plus efavirenz (800 mg) bylo spojováno s nejvyšší četností klinických nežádoucích příhod a s nejvyšším podílem selhání léčby (53,1 %). Jelikož režim nevirapinu plus efavirenz neměl přídavnou účinnost a způsoboval více nežádoucích příhod než oba léčivé přípravky podávané jednotlivě, nedoporučuje se tento dávkovací režim.

20 % pacientů, kteří byli přiřazeni do skupiny, kde byl podáván nevirapin dvakrát denně, a 18 % pacientů, kterým byl podáván efavirenz, měli alespoň jednu klinickou nežádoucí příhodu stupně 3 nebo 4. Klinická hepatitida hlášená jako klinická nežádoucí příhoda se objevila u 10 (2,6 %) pacientů ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a u 2 (0,5 %) pacientů ve skupině s efavirenzem. Poměr pacientů s alespoň jednou laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 byl 8,3 % ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a 4,5 % pro efavirenz. Z pacientů s laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 bylo ve skupině s nevirapinem dvakrát denně 6,7 % současně nakažených virem hepatitidy B a 20 % virem hepatitidy C, ve skupině s efavirenzem bylo 5,6 % současně nakažených virem hepatitidy B a 11,1 % virem hepatitidy C.

Tříletá následná studie 2NN

Jde o retrospektivní multicentrickou studii srovnávající 3letou antivirovou účinnost nevirapinu a efavirenzu v kombinaci se stavudinem a lamivudinem u pacientů ze studie 2NN od 49. týdne do 144. týdne. Pacienti, kteří se účastnili studie 2NN a byli stále aktivně sledováni ve 48. týdnu, kdy studie skončila, a byli nadále léčeni na klinice provádějící studii, byli požádáni o účast v této následné studii. Primární koncové ukazatele studie (procento pacientů se selháním léčby) a sekundární koncové ukazatele studie, stejně jako základní terapie, byly podobné jako v původní studii 2NN.

V této studii byla zdokumentována setrvalá odpověď na nevirapin po dobu nejméně tří let a byla demonstrována rovnocennost v rozsahu 10% mezi nevirapinem 200 mg dvakrát denně a efavirenzem, pokud jde o selhání léčby. Jak primární ($p = 0,92$) tak sekundární koncové ukazatele nevykázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi efavirenzem a nevirapinem 200 mg dvakrát denně.

Studie u již léčených pacientů

Studie NEFA

Studie NEFA je kontrolovaná prospektivní randomizovaná studie, která hodnotila možnosti léčby u pacientů, kteří z léčebného režimu, jehož základem jsou inhibitory proteázy (PI), a kteří mají nedetekovatelnou nálož (viru), přecházejí na nevirapin, efavirenz nebo abakavir. Studie randomizovaně přidělila 460 dospělých pacientů, kteří užívali dva nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a alespoň jeden PI, a jejichž plazmatické hladiny HIV-1 RNA byly nižší než 200 kopií/ml nejméně po dobu šesti předcházejících měsíců, k přechodu z PI na nevirapin (u 155 pacientů), efavirenz (u 156 pacientů) nebo abakavir (u 149 pacientů). Primární koncový ukazatel studie byl úmrtí, progresse do syndromu získaného imunodeficitu (AIDS) nebo zvýšení hladiny HIV-1 RNA na 200 kopií na mililitr nebo více.

Po 12 měsících byl odhad pravděpodobnosti dosažení koncového ukazatele podle Kaplana-Meierové 10 % ve skupině nevirapinu, 6 % ve skupině efavirenzu a 13 % ve skupině abakaviru ($p = 0,10$ podle analýzy podle původního léčebného záměru = podle ITT analýzy).

Celkový výskyt nežádoucích příhod byl významně nižší (61 pacientů neboli 41 %) ve skupině s abakavirem než ve skupině s nevirapinem (83 pacientů neboli 54%) nebo ve skupině s efavirenzem (89 pacientů neboli 57 %). Významně méně pacientů ve skupině s abakavirem (9 pacientů neboli 6 %) než ve skupině s nevirapinem (26 pacientů neboli 17 %) nebo ve skupině s efavirenzem (27 pacientů neboli 17 %) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu nežádoucích příhod.

Perinatální přenos

Byly provedeny četné studie zkoumající podávání nevirapinu, pokud jde o perinatální přenos, zejména studie HIVNET 012. Tato studie ukázala významné snížení přenosu při použití jednorázové dávky nevirapinu (13,1 % ($n = 310$) ve skupině s nevirapinem oproti 25,1 % ($n = 308$) u skupiny s ultrakrátkým podáváním zidovudinu ($p = 0,00063$)). Monoterapie pomocí nevirapinu byla spojena s vývojem rezistence vůči NNRTI. Jednorázová dávka nevirapinu u matky nebo kojence může vést ke snížení účinnosti, pokud je později během 6 měsíců či dříve u těchto pacientů zaveden léčebný režim proti viru HIV, který zahrnuje nevirapin. Kombinací jiných antiretrovirových léků s jednorázovou dávkou nevirapinu se nebezpečí rezistence vůči nevirapinu snižuje. Pokud jsou k dispozici jiné antiretrovirové léky, je nutno režim jednorázové dávky nevirapinu kombinovat s jinými účinnými antiretrovirovými léky (jak se doporučuje v mezinárodně uznávaných pokynech).

Klinický význam těchto údajů pro evropskou populaci nebyl stanoven. Navíc v případě podávání nevirapinu v jedné dávce k prevenci vertikálního přenosu infekce virem HIV-1 nelze vyloučit u matky i dítěte riziko vzniku hepatotoxicity.

Pediatrická populace

Výsledky 48. týdenní analýzy jihoafrické studie BI 110.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m² nevirapinu byly dobře tolerovány a byly účinné v léčbě pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovými léky. Výrazné procentuální zlepšení počtu DC4+ buněk bylo pozorováno během

48. týdne u obou skupin dávkování. Také oba dávkovací režimy byly účinné ve snížení virové nálože. V této 48. týdenní studii nebyly ani v jedné skupině pozorovány žádné neočekávané nálezy týkající se bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Nevirapin je snadno absorbován (> 90 %) po perorálním podání u zdravých dobrovolníků i u dospělých s infekcí virem HIV-1. Absolutní biologická dostupnost u 12 zdravých dobrovolníků po jednorázové dávce byla $93 \pm 9 \%$ (směrodatná odchylka) u tablet 50 mg a $91 \pm 8\%$ pro perorální roztok. Vrcholové plazmatické koncentrace $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{mol}$) byly dosaženy po 4 hodinách po jednorázové dávce 200 mg. Po opakovaném podávání jevíly vrcholové koncentrace nevirapinu lineární nárůst v dávkovém rozmezí 200 až 400 mg/den. Údaje získané z literatury vycházející z poznatků u 20 HIV infikovaných pacientů svědčí o tom, že v rovnovážném stavu činí C_{Max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00 - 7,44$) a C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20 - 5,08$) s AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0 - 143,5$) u pacientů při dávce 200 mg nevirapinu 2x denně. Ostatní publikovaná data podporují tyto závěry. Dlouhodobá účinnost je pravděpodobnější u pacientů, u nichž dolní hranice přesáhne $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuce: Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu (V_{dss}) $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, což naznačuje, že nevirapin je rozsáhle distribuován v lidském těle. Nevirapin snadno přestupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce. Je asi ze 60 % vázán na plazmatické proteiny v rozmezí plazmatických koncentrací 1 – $10 \mu\text{g/ml}$. Koncentrace nevirapinu v lidském mozkomíšním moku ($n = 6$) byly 45 % ($\pm 5 \%$) koncentrací v plazmě; tento poměr je přibližně roven frakci nevázané na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace: studie *in vivo* u člověka a *in vitro* studie na humánních jaterních mikrozomech prokázaly, že nevirapin je rozsáhle biotransformován oxidativním metabolismem cytochromu P450 na několik hydroxylovaných metabolitů. Studie *in vitro* na humánních jaterních mikrozomech naznačují, že oxidativní metabolismus nevirapinu je zprostředkovaný primárně izoenzymy z CYP3A rodiny cytochromu P450, ačkoli další izoenzymy mohou hrát vedlejší roli. V bilančně-exkreční zátěžové studii u osmi zdravých mužských dobrovolníků byl nevirapin podáván do dosažení rovnovážného stavu v dávce 200 mg 2x denně a poté byla podána jednotlivá dávka 50 mg radioaktivně značeného ^{14}C -nevirapinu. Znovu bylo zachyceno přibližně $91,4 \pm 10,5 \%$ radioaktivní dávky, z toho v moči $81,3 \pm 11,1 \%$, což značí primárně renální cestu vylučování ve srovnání se stolicí ($10,1 \pm 1,5 \%$). Více než 80 % radioaktivní dávky v moči tvořily hydroxylované metabolity konjugované s glukuronidem. Primární cestu biotransformace a eliminace nevirapinu u člověka tedy představuje jeho metabolizace cytochromem P450, glukuronidace a močové vylučování glukuronidovaných metabolitů. Pouze malá část (< 5 %) radioaktivity v moči (která představuje < 3 % celkové dávky) byla tvořena mateřskou sloučeninou; proto tedy renální vylučování hraje minimální roli v eliminaci mateřské sloučeniny.

Bylo prokázáno, že nevirapin je induktorem jaterních metabolických enzymů - cytochromu P450. Farmakokinetika autoindukce je charakterizována přibližně 1,5 - 2násobným nárůstem clearance nevirapinu v průběhu perorálního podávání od jedné izolované dávky po podávání trvající dva až čtyři týdny v dávce 200 – 400 mg/den. Autoindukce též vyvolává korespondující snížení poločasu terminální fáze nevirapinu v plazmě z přibližně 45 hodin (při jednorázové dávce) na přibližně 25 - 30 hodin po opakovaném podávání dávek 200 - 400 mg/den.

Zvláštní populace:

Renální dysfunkce: Farmakokinetika nevirapinu po jeho jednorázovém podání byla porovnávána u 23 pacientů s mírnou ($50 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 80 \text{ ml/min}$), středně závažnou ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min}$) nebo závažnou ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) poruchou renálních funkcí, při renálním postižení nebo v konečném stadiu renálního onemocnění, které vyžaduje léčbu dialýzou, a u 8 pacientů s normální renální funkcí ($\text{CL}_{\text{Cr}} > 80 \text{ ml/min}$). Renální postižení (mírné, středně závažné, závažné) nevedlo k žádné významné změně farmakokinetiky nevirapinu. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou však došlo v průběhu jednotýdenní expoziční periody k 43,5 % poklesu AUC nevirapinu. Došlo též ke kumulaci hydroxymetabolitů nevirapinu v plazmě. Výsledky naznačují, že přídatná léčba nevirapinem dodatečnou dávkou 200 mg nevirapinu po každé dialýze by pomohla kompenzovat

vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu.

Jaterní dysfunkce: Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnávala 46 pacientů s mírnou ($n = 17$; skóre Ishak 1 - 2), středně závažnou ($n = 20$; skóre Ishak 3 - 4), nebo závažnou ($n = 9$; skóre Ishak 5 - 6, Child-Pugh A u 8 pacientů, u 1 nebylo možno skóre Child-Pugh uplatnit) jaterní fibrózou jako ukazatelem zhoršení jaterní funkce.

Pacienti zařazení ve studii byli léčeni antiretrovirovou terapií, která obsahovala nevirapin v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu nejméně 6 týdnů před odběrem vzorků k hodnocení farmakokinetiky. Medián délky terapie byl 3,4 roku. V této studii s opakovaným podáváním se farmakokinetika nevirapinu a jeho pěti oxidativních metabolitů neměnila.

Avšak přibližně u 15 % z těchto pacientů s jaterní fibrózou byly minimální koncentrace nevirapinu vyšší než 9 000 ng/ml (dvojnásobek obvyklé průměrné koncentrace). Pacienti s poruchou funkce jater by proto měli být pečlivě sledováni, pokud jde o možné známky léčivým přípravkem navozené toxicity.

Ve studii farmakokinetiky s jednorázovým podáním dávky 200 mg nevirapinu u HIV negativních pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B, $n = 4$), bylo pozorováno významné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) nevirapinu u jednoho pacienta s ascitem ze skupiny Child-Pugh B, což naznačuje, že u pacientů se zhoršující se jaterní funkcí a s ascitem může hrozit nebezpečí akumulace nevirapinu v systémovém oběhu. Protože při opakovaném podávání nevirapin navozuje svůj vlastní metabolismus, tato studie s podáním jednotlivé dávky nemusí odrážet dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku nevirapinu při jeho opakovaném podávání (viz bod 4.4).

Pohlaví a starší pacienti

V mezinárodní studii 2NN byla provedena podstudie populační farmakokinetiky u 1077 pacientů, mezi kterými bylo 391 žen. U žen byla clearance nevirapinu o 13,8 % nižší než u mužů. Tento rozdíl není považován za klinicky významný. Vzhledem k tomu, že ani tělesná hmotnost ani index tělesné hmotnosti (BMI) neměly vliv na clearance nevirapinu, nelze vliv pohlaví vysvětlit velikostí těla. Farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 infikovaných dospělých pacientů nejeví změny v závislosti na věku (v rozmezí 19 - 68 let) nebo v závislosti na rase (černé, hispánské, bílé). Podávání nevirapinu však nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Pediatriká populace

Údaje týkající se farmakokinetiky nevirapinu byly odvozeny ze dvou hlavních zdrojů: 48týdenní pediatriká studie v Jižní Africe (BI 1100.1368) zahrnující 123 HIV-1 pozitivních pacientů, neléčených antiretrovirovými léky ve věku 3 měsíců až 16 let; a společné analýzy pěti protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrikých pacientů s AIDS (PACTG) zahrnujících 495 pacientů ve věku 14 dní až 19 let.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientů (věkové rozmezí 0,77 - 13,7 let) ve skupině s častými odběry krve ukázaly, že clearance nevirapinu do jisté míry stoupá se zvyšujícím se věkem v souladu se zvyšujícím se povrchem těla. Při dávkování nevirapinu 150 mg/m² 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/m² 1x denně) byl geometrický průměr nebo průměr v nejnižších koncentracích nevirapinu mezi 4 – 6 µg/ml (v porovnání s daty u dospělých). Pozorovaná rozmezí koncentrací byla navíc srovnatelná mezi oběma metodami.

Společná analýza protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrikých pacientů s AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 a 403 vzala v úvahu pro hodnocení pediatrikých pacientů mladších 3 měsíců ($n = 17$) zařazených do těchto PACTG studií. Pozorované plazmatické koncentrace nevirapinu byly v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých a zbytku pediatriké populace, ale byly více varabilní mezi pacienty, zejména ve druhém měsíci života.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by bylo odlišné od rizika pozorovaného v klinických studiích. Ve studiích kancerogenity vyvolával nevirapin vznik jaterních nádorů u potkanů a u myši. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jaterních enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Povidon 25
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typA)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro zahajovací léčbu

Bílý matný PVC/PE/PVdC – Al blistry nebo OPA/Al/PVC – Al blistry.
Balení obsahuje 14 tablet (kalendářní balení).

Balení pro udržovací léčbu

Bílý matný PVC/PE/PVdC – Al blistry nebo OPA/Al/PVC – Al blistry.
Balení obsahuje 60 nebo 120 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/598/001
EU/1/09/598/002
EU/1/09/598/003
EU/1/09/598/004
EU/1/09/598/005
EU/1/09/598/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. listopadu 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nevirapine Teva 200 mg tablety
Nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu: Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tablet
60 tablet
120 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/598/001
EU/1/09/598/002
EU/1/09/598/003
EU/1/09/598/004
EU/1/09/598/005
EU/1/09/598/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVU PÍSMU**

Nevirapine Teva 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nevirapine Teva 200 mg tablety
nevirapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**BLISTR (KALENDÁŘNÍ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nevirapine Teva 200 mg tablety
nevirapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí, Úterý, Středa, Čtvrtek, Pátek, Sobota, Neděle

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nevirapine Teva 200 mg tablety nevirapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Nevirapine Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nevirapine Teva užívat
3. Jak se přípravek Nevirapine Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nevirapine Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nevirapine Teva a k čemu se používá

Přípravek Nevirapine Teva patří do skupiny tzv. antiretrovirových léčiv, která jsou používána k léčbě infekce HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus, virus imunitní nedostatečnosti).

Léčivou látkou Vašeho přípravku je nevirapin. Nevirapin patří do třídy léků, které se užívají proti infekci virem HIV. Tato třída léků se nazývá nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Reverzní transkriptáza je enzym, který virus HIV potřebuje ke svému množení. Nevirapin zastavuje činnost reverzní transkriptázy. Tím, že přípravek Nevirapine Teva činnost reverzní transkriptázy zastaví, pomáhá při zvládnutí infekce virem HIV-1.

Přípravek Nevirapine Teva je určen k léčbě dospělých pacientů, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1. Musíte přípravek Nevirapine Teva užívat společně s dalšími antiretrovirovými léky. Lékař určí, které léky jsou pro Vás nejvhodnější.

Pokud byl přípravek Nevirapine Teva předepsán Vašemu dítěti, prosím, mějte na paměti, že všechny informace v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v tomto případě, prosím, čtete "Vaše dítě" místo "Vy").

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nevirapine Teva užívat

Neužívejte přípravek Nevirapine Teva

- jestliže jste alergický(á) na nevirapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Co Nevirapine Teva obsahuje“).
- jestliže jste užíval(a) přípravek Nevirapine Teva již dříve a musel(a) jste léčbu ukončit, protože jste trpěl(a):
 - závažnou kožní vyrážkou
 - kožní vyrážkou s dalšími příznaky, jako je například:
 - horečkou
 - tvorbou puchýřů

- bolestivými vřidky v ústech
- zánětem oka
- otokem obličeje
- celkovými otoky
- dušností
- bolestí svalů nebo kloubů
- celkovým pocitem onemocnění
- bolestí břicha
- alergickou reakcí (reakcí přecitlivělosti)
- zánětem jater (hepatitidou)
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater
- jestliže jste musel(a) ukončit léčbu přípravkem Nevirapine Teva v minulosti kvůli změnám funkce jater
- jestliže užíváte přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Tato rostlina může zabránit správnému účinku přípravku Nevirapine Teva

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nevirapine Teva se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem. Během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Nevirapine Teva je velmi důležité, abyste Vy a Váš lékař pozorně sledovali možné příznaky jaterních nebo kožních reakcí. Ty mohou být závažné a mohou dokonce ohrozit život. Největší riziko takové reakce Vám hrozí během prvních 6 týdnů léčby.

Jestliže se objeví závažná vyrážka nebo hypersenzitivita (alergická reakce), která se může projevit ve formě vyrážky provázené dalšími nežádoucími účinky, jako jsou

- horečka,
- tvorba puchýřů,
- bolestivé defekty v ústech,
- zánět oka,
- otok obličeje,
- celkové otoky,
- dušnost,
- bolesti svalů nebo kloubů,
- celkový pocit onemocnění,
- nebo bolesti břicha.

MUSÍTE PŘERUŠIT UŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU NEVIRAPINE TEVA A MUSÍTE IHNEK KONTAKTOVAT svého lékaře, protože takové reakce mohou potenciálně ohrožovat život nebo vést k úmrtí. Pokud kdykoli zjistíte jen mírnou kožní vyrážku bez jakékoli jiné reakce, informujte prosím ihned svého lékaře, který Vám sdělí, zda musíte užívání přípravku Nevirapine Teva ukončit.

Jestliže zjistíte příznaky, které naznačují poškození jater, jako je

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit nevolnosti (nauzea),
- zvracení,
- žlutá kůže (žloutenka),
- bolesti břicha,

musíte přerušit užívání přípravku Nevirapine Teva a ihned kontaktovat svého lékaře.

Jestliže se u Vás při užívání přípravku Nevirapine Teva objeví závažná reakce jaterní, kožní nebo reakce přecitlivělosti, NIKDY přípravek Nevirapine Teva NEUŽÍVEJTE znovu, aniž byste to konzultovali se svým lékařem. Musíte užívat přípravek Nevirapine Teva v dávkách, které Vám předepsal lékař. To je zvláště důležité během prvních 14 dnů léčby (více informací viz „Jak se přípravek Nevirapine Teva užívá“).

Následující pacienti mají zvýšené riziko rozvoje jaterních potíží:

- ženy
- infikovaní hepatitidou B nebo C
- abnormální testy jaterních funkcí
- dosud neléčení pacienti se zvýšeným počtem CD4⁺ buněk na začátku terapie přípravkem Nevirapine Teva (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³.)
- již léčení pacienti s detekovatelnou HIV-1 plazmatickou virovou náloží a vyšším počtem CD4⁺ buněk na začátku léčby přípravkem Nevirapine Teva (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³)

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (charakterizující onemocnění AIDS), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U pacientů podstupujících antiretrovirovou terapii může dojít ke změnám tělesného tuku. Pokud zaznamenáte změny týkající se tělesného tuku, informujte Vašeho lékaře (viz bod 4 „*Možné nežádoucí účinky*“).

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné oslabení imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolenní a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Pokud užíváte současně nevirapin a zidovudin, prosím, informujte o tom svého lékaře, neboť možná bude třeba zkontrolovat Vaše bílé krvinky.

Neužívejte přípravek Nevirapine Teva po kontaktu s virem HIV, ledaže Vám byl virus HIV diagnostikován a dal Vám k tomu pokyn Váš ošetřující lékař. Přípravek Nevirapine Teva nevyléčí HIV infekci úplně. Proto se u Vás mohou objevit infekce a další onemocnění sdružená s infekcí virem HIV. Musíte proto po dobu léčby přípravkem Nevirapine Teva zůstat v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Pokud užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit virus HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

K léčbě vyrážky spojené s přípravkem Nevirapine Teva se nesmí užívat prednison.

Pokud užíváte perorální antikoncepční přípravky (například „tablety“) nebo jiné metody k zabránění početí během léčby přípravkem Nevirapine Teva, užívejte i bariérovou antikoncepci (například kondom) jako prevenci otěhotnění a dalšího přenosu HIV infekce.

Jestliže dostáváte postmenopauzální hormonální terapii, zeptejte se svého lékaře předtím, než začnete užívat tento přípravek.

Pokud užíváte nebo Vám byl předepsán rifampicin k léčbě tuberkulózy, prosím, informujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat spolu s přípravkem Nevirapine Teva.

Děti a dospívající

Přípravek Nevirapine Teva mohou užívat:

- děti ve věku 16 let a starší.
- děti mladší 16 let, jejichž:
 - tělesná hmotnost je 50 kg nebo více
 - nebo tělesný povrch je větší než 1,25 čtverečního metru.

Děti do 16 let s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo jejichž povrch těla je menší než 1,25 m², mají v případě potřeby užívat jiné perorální formy nevirapinu, pokud jsou k dispozici.

Další léčivé přípravky a přípravek Nevirapine Teva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Předtím, než začnete užívat přípravek Nevirapine Teva, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte. Váš lékař bude možná muset sledovat, zda ostatní Vaše léky jsou stále účinné, a upravit jejich dávkování. Pečlivě si přečtete příbalové informace všech ostatních léků proti viru HIV, které užíváte v kombinaci s přípravkem Nevirapine Teva.

Je zvláště důležité informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste nedávno užívali:

- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, k léčbě deprese)
- rifampicin (k léčbě tuberkulózy)
- rifabutin (k léčbě tuberkulózy)
- makrolidy, například klarithromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- flukonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- ketokonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- itraconazol (k léčbě plísňových infekcí)
- methadon (k léčbě závislosti na opiátech)
- warfarin (lék ke snížení srážení krve)
- hormonální antikoncepci
- atazanavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- lopinavir/ritonavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- fosamprenavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- efavirenz (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- etravirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- rilpivirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- delavirdin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- zidovudin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- boceprevir (přípravek k léčbě hepatitidy C)
- telaprevir (přípravek k léčbě hepatitidy C)
- elvitegravir/kobicistat (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)

Váš lékař bude pečlivě sledovat účinek přípravku Nevirapine Teva a kteréhokoli z těchto léků, jestliže je užíváte společně.

Jestliže podstupujete dialýzu ledvin, lékař může zvážit úpravu dávky přípravku Nevirapine Teva z důvodu, že přípravek Nevirapine Teva může být z krve dialýzou částečně odstraňován.

Přípravek Nevirapine Teva s jídlem a pitím

Neexistují žádná omezení, pokud jde o užívání přípravku Nevirapine Teva s jídlem a pitím.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přestaňte kojít, jestliže užíváte přípravek Nevirapine Teva. Pokud trpíte infekcí virem HIV, obecně se nedoporučuje kojít, protože je možné, že by se Vaše dítě mohlo nakazit virem HIV z mateřského mléka.

Řízení vozidel a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Nevirapine Teva můžete pocítit únavu. Věnujte zvýšenou pozornost při vykonávání činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů. Pokud se cítíte unaven(a), měl(a) byste se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů.

Přípravek Nevirapine Teva obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nevirapine Teva užívá

Nesmíte užívat přípravek Nevirapine Teva samotný. Musíte spolu s ním užívat nejméně dva další antiretrovirové léky. Lékař Vám doporučí pro Vás nejvhodnější léky.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování:

Dávka je jedna tableta 200 mg denně po dobu prvních 14 dnů léčby („úvodní“ perioda). Po 14 dnech je obvyklá dávka jedna tableta 200 mg dvakrát denně.

Je velmi důležité užívat pouze jednu tabletu přípravku Nevirapine Teva denně během prvních 14 dní („úvodní“ perioda). Jestliže se během této doby objeví jakákoliv kožní vyrážka, nezvyšujte dávku a poraďte se s lékařem.

Bylo prokázáno, že 14denní „úvodní“ perioda snižuje riziko kožní vyrážky.

Protože přípravek Nevirapine Teva je nutno užívat vždy společně s dalšími antiretrovirovými léky infekce HIV, musíte pečlivě dodržovat pokyny pro Vaše další léky. Ty jsou uvedeny v příbalových informacích těchto léků.

V užívání přípravku Nevirapine Teva musíte pokračovat po dobu, kterou určí Váš lékař.

Jak je uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“, Váš lékař bude sledovat Vaše jaterní testy a výskyt nežádoucích účinků léčby, jako je kožní vyrážka. Podle výsledků kontrol pak lékař může rozhodnout o případném přerušení či ukončení léčby přípravkem Nevirapine Teva nebo o případném znovuzahájení léčby nižší dávkou léku.

Tablety přípravku Nevirapine Teva užívejte pouze ústy. Tablety nežvýkejte. Přípravek Nevirapine Teva můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nevirapine Teva, než jste měl(a)

Neužívejte více přípravku Nevirapine Teva, než Vám předepsal Váš lékař a než je uvedeno v této příbalové informaci. V současnosti existují pouze omezené informace o projevech předávkování přípravkem Nevirapine Teva. Poradte se s lékařem, pokud jste užil(a) více přípravku Nevirapine Teva, než jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nevirapine Teva

Snažte se nevynechat žádnou dávku léku. Pokud zjistíte, že jste zapomněl(a) užít dávku do 8 hodin od doby, kdy jste si dávku měl(a) vzít, užijte vynechanou dávku co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 8 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, vezměte si až další dávku v obvyklém čase, kdy lék užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nevirapine Teva

Užívání všech dávek léku ve správných intervalech:

- výrazně zvyšuje účinnost Vaší kombinace antiretrovirových léků
- snižuje pravděpodobnost vývoje odolnosti viru HIV proti podávaným antiretrovirovým lékům.
-

Z tohoto důvodu je důležité dodržovat správné užívání přípravku Nevirapine Teva tak, jak je popsáno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Pokud přerušíte užívání přípravku Nevirapine Teva na více než 7 dní, upozorní Vás lékař na nutnost znovu zahájit „úvodní“ 14denní periodu (viz výše), před navrácením k dávkování 2x denně.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Jak již bylo uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“, nejdůležitějšími nežádoucími účinky přípravku Nevirapine Teva jsou závažné až život ohrožující kožní reakce a závažné poškození jater. Tyto reakce se většinou objevují během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Nevirapine Teva. V tomto období je proto vyžadováno přísné sledování Vaším lékařem.

Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky vyrážky, informujte ihned svého lékaře.

Pokud se objeví vyrážka, je obvykle mírná až středně těžká. Avšak u některých pacientů může být tato kožní vyrážka, projevující se jako kožní reakce s tvorbou puchýřů, závažná až život ohrožující (Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza), byla hlášena i úmrtí. Většina případů závažné i mírné až středně těžké kožní vyrážky se objevuje během prvních šesti týdnů léčby.

Pokud se objeví vyrážka a také máte pocit nevolnosti, musíte ukončit léčbu a navštívit ihned svého lékaře.

Mohou se objevit reakce z přecitlivělosti (alergické). Tyto reakce se mohou projevit v anafylaktické formě (závažné formě alergické reakce) s příznaky jako jsou:

- kožní vyrážka
- otok obličeje
- potížení s dýcháním (bronchospasmus – zúžení průdušek)

- anafylaktický šok

Reakce přecitlivělosti se mohou objevit jako vyrážka provázená dalšími nežádoucími účinky, jako jsou:

- horečka
- tvorba puchýřů na kůži
- ústní léze
- zánět oka
- otok obličeje
- celkové otoky
- dušnost
- bolest svalů nebo kloubů bolesti
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- celkový pocit nemocnosti
- závažné postižení jater nebo ledvin (selhání jater nebo ledvin).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte výskyt jakékoli kožní vyrážky nebo jiných nežádoucích účinků svědčících o reakci z přecitlivělosti (alergické reakci). Tyto reakce mohou ohrožovat život.

Při užívání přípravku Nevirapine Teva byly popsány změny jaterních funkcí. Zahrmovaly několik případů zánětu jater (hepatitida), které mohou být náhlé a prudké (fulminantní hepatitida), a jaterního selhání. Oba tyto nežádoucí účinky mohou vést k úmrtí.

Musíte informovat svého lékaře, jestliže zpozorujete následující klinické příznaky poškození jater:

- ztráta chuti k jídlu
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- žloutenka
- bolest břicha

Nežádoucí účinky popsané níže se vyskytly u pacientů léčených nevirapinem.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- kožní vyrážka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- alergické reakce (precitlivělost)
- bolesti hlavy
- pocit nevolnosti (nauzea)
- zvracení
- bolesti břicha
- řídká stolice (průjem)
- zánět jater (hepatitida)
- pocit únavy
- horečka
- abnormální jaterní testy

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob):

- alergické reakce charakterizované vyrážkou, otokem obličeje, potížemi s dýcháním (bronchospasmus) nebo anafylaktickým šokem
- snížení počtu červených krvinek (anemie)
- žlutá kůže (žloutenka)
- závažné a život ohrožující kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- kopřivka (urtikaria)
- prosáknutí kůže tekutinou (angioedém)

- bolesti kloubů (artralgie)
- bolesti svalů (myalgie)
- snížení hladiny fosforu v krvi
- zvýšení krevního tlaku

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- náhlý a prudký zánět jater (fulminantní hepatitida)
- poléková reakce se systémovými příznaky (reakce po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky)

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny také následující reakce:

- snížení počtu červených krvinek nebo krevních destiček
- zánět slinivky břišní
- snížení kožního cití nebo abnormální kožní cití.

Tyto reakce jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je přípravek Nevirapine Teva použit s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto reakce jsou způsobeny léčbou přípravkem Nevirapine Teva.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie), které je u dětí častější. Snížení počtu červených krvinek (anémie), které může mít souvislost s léčbou nevirapinem, je také u dětí častější. Stejně jako v případě kožních příznaků informujte svého lékaře o jakémkoli nežádoucím účinku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak přípravek Nevirapine Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nevirapine Teva obsahuje

- Léčivá látka je nevirapinum. Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (jako nevirapin bezvodý)
- Pomocné látky jsou mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, povidon 25, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.

Jak přípravek Nevirapine Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Bílé, oválné, bikonvexní tablety. Na jedné straně je vyraženo označení „N“, půlicí rýha a „200“. Na opačné straně je vyražena půlicí rýha. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

Přípravek Nevirapine Teva tablety je dodáván v blistrech s obsahem 14 (kalendářní balení), 60 nebo 120 tablet v krabici. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen,
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Литва

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvija
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu>