

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nevirapine Teva 200 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως άνυδρη).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 168 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία. Η μία πλευρά είναι χαραγμένη με την ένδειξη "N", μια διαχωριστική γραμμή και την ένδειξη "200". Η αντίθετη πλευρά είναι χαραγμένη με μια διαχωριστική γραμμή. Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nevirapine Teva ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.2).

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ασθενείς 16 χρονών και άνω

Η συνιστώμενη δοσολογία για το Nevirapine Teva είναι ένα δισκίο των 200 mg ημερησίως για τις πρώτες 14 ημέρες (αυτή η αρχική περίοδος θεραπείας πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εξανθήματος), ακολουθούμενη από ένα δισκίο των 200 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία ή έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg ή όταν η επιφάνεια του σώματός τους είναι κάτω από 1,25 m² σύμφωνα με τον τύπο του Mosteller, άλλα από στόματος χορηγούμενα σκευάσματα που περιέχουν nevirapine είναι διαθέσιμα και πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα.

Αν μία δόση διαπιστωθεί ότι έχει χαθεί εντός 8 ωρών από την ώρα που έπρεπε να είχε ληφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη χαμένη δόση το συντομότερο δυνατόν. Αν μία δόση χαθεί και περάσουν περισσότερα από 8 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει μόνο την επόμενη δόση στη

συνηθισμένη ώρα.

Οδηγίες χειρισμού δοσολογίας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών με 200 mg/ημέρα δεν πρέπει να αυξηθεί η δόση του Nevirapine Teva έως ότου να εξαλειφθεί το εξάνθημα. Το μεμονωμένο εξάνθημα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το nevirapine δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση προτείνεται μια επιπλέον δόση 200 mg nevirapine μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, βλ. παράγραφο 5.2.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το nevirapine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί πληθυσμοί

Η χορήγηση δισκίων 200 mg Nevirapine Teva, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα που περιγράφεται παραπάνω, συνιστάται σε μεγαλύτερα παιδιά και ιδιαίτερα εφήβους κάτω των 16 ετών με σωματικό βάρος πάνω από 50 kg ή όταν η επιφάνεια του σώματός τους είναι πάνω από 1,25 m² σύμφωνα με τον τύπο του Mosteller.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα υγρό, να μη θρυμματίζονται ή μασώνται. Το Nevirapine Teva μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Το Nevirapine Teva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο ενεργό αντιρετροϊκό, ως μονοθεραπεία οποιοδήποτε αντιρετροϊκό έχει δείξει να προκαλεί ανοχή.

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με nevirapine είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)) και βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατικών και δερματικών αντιδράσεων είναι στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος οποιουδήποτε ηπατικού συμβάντος εξακολουθεί μετά από αυτή την περίοδο και πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση ανά συχνά διαστήματα. Το θηλυκό γένος και ο υψηλός αριθμός CD4 κυττάρων ($> 250/\text{mm}^3$ σε ενήλικες γυναίκες και $> 400/\text{mm}^3$ σε ενήλικες άνδρες), κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, εάν ο ασθενής έχει ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, δηλαδή συγκέντρωση ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη της nevirapine. Εφόσον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες, κυρίως σε ασθενείς με υικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο η αγωγή με nevirapine δεν πρέπει να αρχίζει σε ενήλικες γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων μεγαλύτερο από $250 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$ ή σε ενήλικους άνδρες με αριθμό CD4 κυττάρων μεγαλύτερο από $400 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$, που έχουν ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, εκτός αν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη έχει εξελιχθεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, σοβαρή δερματική αντίδραση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να διακόψουν τη nevirapine και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση. Η nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγείται, μετά από σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Δερματικές αντιδράσεις

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

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

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

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

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

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μία κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της nevirapine είναι το εξάνθημα. Πρέπει να συμβουλευόνται να ενημερώνουν ταχέως τον ιατρό τους μετά την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος και να αποφεύγουν την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ιατρικής εξέτασης. Η πλειοψηφία των εξανθημάτων που σχετίζονται με τη χορήγηση nevirapine εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος για πιθανή εμφάνιση εξανθήματος. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η δόση δεν θα αυξηθεί εάν εμφανισθεί εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των δύο εβδομάδων, έως ότου το εξάνθημα αποδράμει. Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

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

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

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

Ηπατικές αντιδράσεις

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

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

Αυξημένα επίπεδα ASAT ή ALAT $\geq 2,5$ ΑΦΤ και/ή συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας γενικότερα, περιλαμβανομένων των σχημάτων που περιέχουν nevirapine.

Το θηλυκό γένος και ο υψηλότερος αριθμός CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες. Οι γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο από τους άνδρες για συμπτωματικές, συχνά σχετιζόμενες με εξάνθημα, ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5,8 % έναντι 2,2 %) και ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν και των δύο φύλων με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος με υψηλότερο αριθμό CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματικές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη nevirapine. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων > 250 κύτταρα/mm³ είχαν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών εν συγκρίσει με γυναίκες με αριθμό CD4 κυττάρων < 250 κύτταρα/mm³ (11,0 % έναντι 0,9 %). Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άνδρες με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος και αριθμό CD4 κυττάρων > 400 κύτταρα/mm³ (6,3 % έναντι 1,2 % για άνδρες με αριθμό CD4 κυττάρων < 400 κύτταρα/mm³). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με βάση τον αριθμό των CD4 κυττάρων δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (δηλαδή < 50 αντίγραφα/ml) ιικό φορτίο πλάσματος.

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

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

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

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

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

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

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

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

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

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

Ηπατική νόσος

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

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

Άλλες προειδοποιήσεις

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

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

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

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Nevirapine Teva δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται, ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης, ορμονικές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων εκτός από το Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) αφού η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, και προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης με φράγμα (πχ. προφυλακτικά). Επίσης όταν χρησιμοποιούνται

μετα-εμμηνοπαυσιακές ορμόνες το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της χορήγησης του nevirapine, πρέπει να παρακολουθείται.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:

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

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

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

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

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι δεν συνιστάται η συγχορήγηση rifampicin και nevirapine. Επιπρόσθετος, δε συνιστάται ο συνδυασμός με Nevirapine Teva των ακόλουθων ουσιών: efavirenz, ketoconazole, delavirdine, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (σε συνδυασμό με cobicistat), atazanavir (σε συνδυασμό με ritonavir), boceprevir, fosamprenavir (εάν δε συγχορηγείται με χαμηλή δόση ritonavir) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Έκδοχα

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 336 mg λακτόζης ανά μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, π.χ. γαλακτοζαιμία, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Τα δεδομένα αλληλεπίδρασης παρουσιάζονται ως τιμή γεωμετρικού μέσου με διάστημα εμπιστοσύνης 90 % (90 % CI) οποτεδήποτε αυτά τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα. ΔΠ = Δεν Προσδιορίστηκε, ↑ = Αύξηση, ↓ = Μείωση, ↔ = Μη ύπαρξη επίδρασης

Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχροήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ		
Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs)		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92 – 1,27) Didanosine C _{min} ΔΠ Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Η didanosine και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Emtricitabine	Η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP 450).	Το Nevirapine Teva και η emtricitabine μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Abacavir	Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε τις ισομορφές του κυτόχρωματος P450.	Το Nevirapine Teva και η abacavir μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Lamivudine 150 mg BID	Δεν υπάρχουν μεταβολές στη φαινόμενη κάθαρση και τον όγκο κατανομής της lamivudine, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση επαγωγής της nevirapine στην κάθαρση της lamivudine	Η lamivudine και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Stavudine: 30/40 mg BID	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} ΔΠ Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, τα επίπεδα της εμφανίζονται αμετάβλητα.	Η stavudine και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tenofovir 300 mg QD	Τα επίπεδα πλάσματος της tenofovir παραμένουν αμετάβλητα όταν συγχρησιμοποιείται με nevirapine.	Η tenofovir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

	Τα επίπεδα πλάσματος της nevirapine δεν μεταβλήθηκαν κατά τη συγχορήγηση με tenofovir.	
Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C_{min} ΔΠ Zidovudine C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: Η zidovudine δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της.	Η zidovudine και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.
Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Η συγχορήγηση της efavirenz και του Nevirapine Teva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4), εξαιτίας επιπρόσθετης τοξικότητας και μη οφέλους στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον κάθε NNRTI μεμονωμένα (για τα αποτελέσματα της μελέτης 2NN, δείτε την παράγραφο 5.1).
Delavirdine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine Teva με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Etravirine	Ταυτόχρονη χρήση της etravirine με nevirapine μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της etravirine στο πλάσμα και απώλεια της θεραπευτικής δράσης της etravirine.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine Teva με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Rilpivirine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Nevirapine Teva με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (σε σύγκριση με 300/100 mg χωρίς nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Nevirapine Teva (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Η darunavir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Fosamprenavir 1.400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της fosamprenavir και του Nevirapine Teva, εάν η fosamprenavir δεν συγχορηγείται με ritonavir (βλ. παράγραφο 4.4).

Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} $\downarrow$ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC $\uparrow$ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C_{min} $\uparrow$ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C_{max} $\uparrow$ 1,13 (1,03-1,24)	Η fosamprenavir/ritonavir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Lopinavir/ritonavir (καψάκια) 400/100 mg BID	<u>Ενήλικες ασθενείς:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} $\downarrow$ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} $\downarrow$ 0,81 (0,62-0,95)	Συνιστάται αύξηση στη δόση της lopinavir/ritonavir σε 533/133 mg (4 καψάκια) ή 500/125 mg (5 δισκία των 100/25 mg το καθένα) δύο φορές την ημέρα με το φαγητό σε συνδυασμό με το Nevirapine Teva. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Nevirapine Teva όταν συγχωρηγείται με lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (πόσιμο διάλυμα) 300/75 mg/m ² BID	<u>Παιδιατρικοί ασθενείς:</u> Lopinavir AUC $\downarrow$ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} $\downarrow$ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} $\downarrow$ 0,86 (0,64-1,16)	Για τα παιδιά, πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης του lopinavir/ritonavir σε 300/75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα με το φαγητό όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Nevirapine Teva, ιδιαίτερα για ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία για μειωμένη ευαισθησία στο lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: η συγχωρήγηση του ritonavir δεν οδηγεί σε κλινικά σχετική μεταβολή στα επίπεδα πλάσματος της nevirapine.	Η ritonavir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Saquinavir/ritonavir	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα με μαλακά καψάκια saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir δεν υποδεικνύουν καμία κλινικά σχετική σχέση μεταξύ της saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir και της nevirapine	Η saquinavir/ritonavir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Δεν έχει διεξαχθεί εξειδικευμένη μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης ΙΙα σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έχουν δείξει μια κλινικά μη σημαντική μείωση της C _{min} του TPV κατά 20 %.	Η tipranavir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ		

Enfuvirtide	Λόγω της μεταβολικής οδού, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της enfuvirtide και της nevirapine.	Η enfuvirtide και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ΔΠ Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες Οι συγκεντρώσεις της nevirapine δεν υπολογίστηκαν, δεν αναμένεται επίδραση.	Η maraviroc και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (ANTI-ΕΝΣΩΜΑΤΑΣΕΩΣ)		
Elvitegravir/ cobicistat	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η cobicistat, ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A, αναστέλλει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα, καθώς και άλλες μεταβολικές οδούς. Συνεπώς, η συγχωρήγηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των επιπέδων πλάσματος της cobicistat και του Nevirapine Teva.	Η συγχωρήγηση του Nevirapine Teva με elvitegravir σε συνδυασμό με cobicistat δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Λόγω της μεταβολικής οδού του raltegravir δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Η raltegravir και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC ↑ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC ↑ 1,26 Nevirapine C _{min} ↑ 1,28 Nevirapine C _{max} ↑ 1,24 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Η έκθεση στην clarithromycin ήταν σημαντικά μειωμένη. Η έκθεση στον 14-OH μεταβολίτη αυξήθηκε. Λόγω του ότι ο δραστικός μεταβολίτης της clarithromycin έχει μειωμένη δραστηριότητα έναντι του ενδοκυττάριου συμπλέγματος <i>Mycobacterium avium</i> η συνολική δραστηριότητα εναντίον του παθογόνου μπορεί να μεταβληθεί. Πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές της clarithromycin αγωγές, όπως η azithromycin. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Rifabutin 150 ή 300 mg QD	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) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Αναφέρθηκε μια κλινικά μη σχετική αύξηση στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (κατά 9 %) σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν παρατηρείται σημαντική αλληλεπίδραση στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της rifabutin και της nevirapine. Η rifabutin και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στη rifabutin και μπορεί να βρεθούν σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα από την rifabutin. Ως εκ τούτου, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση.
Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ΔΠ Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της rifampicin και του Nevirapine Teva (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν αγωγή σε ασθενείς που έχουν επίσης υποστεί λοίμωξη από φυματίωση και χρησιμοποιούν θεραπευτική αγωγή που περιέχει Nevirapine Teva πρέπει να εξετάσουν τη συγχωρήγηση της rifabutin .
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Fluconazole 200 mg QD	Fluconazole AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapine: έκθεση ↑100 % σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα όταν η nevirapine χορηγήθηκε μόνη της.	Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο Nevirapine Teva, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0,39 Itraconazole C_{min} ↓ 0,13 Itraconazole C_{max} ↓ 0,62 Nevirapine: δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της nevirapine.	Πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης της itraconazole όταν αυτοί οι δύο παράγοντες χορηγούνται ταυτόχρονα.

Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazole C _{min} ΔΠ Ketoconazole C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: επίπεδα πλάσματος: ↑1,15-1,28 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Συνιστάται να μην συγχωρηθούν ταυτόχρονα η ketoconazole και το Nevirapine Teva (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ C		
Adefovir	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την adefovir (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η adefovir δεν επηρέασε κάποια από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η adefovir και το Nevirapine Teva μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Boceprevir	Η boceprevir μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4/5. Η συγχωρήγηση της boceprevir με φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A4/5 θα μπορούσε να αυξήσει ή να μειώσει την έκθεση. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της boceprevir μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με έναν NNRTI με παρόμοια μεταβολική οδό με τη nevirapine. Η κλινική έκβαση αυτής της παρατηρούμενης μείωσης των ελάχιστων συγκεντρώσεων της boceprevir δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.	Δε συνιστάται η συγχωρήγηση boceprevir και Nevirapine Teva (βλ. παράγραφο 4.4).
Entecavir	Η entecavir δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της entecavir, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η entecavir και το Nevirapine Teva μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες άλφα 2a και άλφα 2b)	Οι ιντερφερόνες δεν έχουν γνωστή επίδραση στο CYP 3A4 ή το 2B6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Οι ιντερφερόνες και το Nevirapine Teva μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ribavirin	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την ribavirin (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ribavirin δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τοξικότητας ότι η ribavirin επάγει	Η ribavirin και το Nevirapine Teva μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

	τα ηπατικά ένζυμα. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	
Telaprevir	Η telaprevir μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A και είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Άλλα ένζυμα μπορεί να εμπλέκονται στο μεταβολισμό. Η συγχορήγηση της telaprevir και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A και/ή την P-gp μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της telaprevir στο πλάσμα. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων της telaprevir με nevirapine, ωστόσο, μελέτες αλληλεπίδρασης της telaprevir με NNRTI με παρόμοια μεταβολική οδό με τη nevirapine έδειξε μειωμένα επίπεδα και των δύο. Τα αποτελέσματα των μελετών DDI (drug-drug interaction) της telaprevir με efavirenz υποδεικνύουν ότι πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται telaprevir με επαγωγείς του P450.	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχορηγείται telaprevir με nevirapine. Εάν συγχορηγηθεί με Nevirapine Teva, θα πρέπει να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης της telaprevir.
Telbivudine	Η telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της telbivudine, δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η telbivudine και το Nevirapine Teva μπορεί να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ANTIΟΞΙΝΑ		
Cimetidine	Cimetidine: δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1,07	Η cimetidine και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ANTIΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ		
Warfarin	Η αλληλεπίδραση μεταξύ της nevirapine και του αντιθρομβωτικού παράγοντα warfarin είναι σύνθετη, με την πιθανότητα τόσο για αυξήσεις, όσο και για μειώσεις στο χρόνο πήξης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.	Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αντιπηκτικής δράσης.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		

Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg κάθε 3 μήνες	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑1,20 Nevirapine C _{max} ↑1,20	Η συγχορήγηση της nevirapine δεν μετέβαλε τις επιδράσεις καταστολής της ωορρηξίας του DMPA. Το DMPA και το Nevirapine Teva μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ethinyl estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ΔΠ EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης σε γυναίκες που λαμβάνουν Nevirapine Teva (βλ.παράγραφο 4.4). Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις ορμονικών αντισυλληπτικών (από του στόματος ή από άλλες οδούς χορήγησης) εκτός από το DMPA σε συνδυασμό με τη nevirapine σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Norethindrone (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ΔΠ NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Εξατομικευμένη κατ'ασθενή δοσολογία Methadone	Methadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadone C _{min} ΔΠ Methadone C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα με μεθαδόνη και ξεκινούν αγωγή με Nevirapine Teva πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις στέρησης και η δόση της μεθαδόνης πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St John's Wort	Τα επίπεδα ορού της nevirapine μπορούν να μειωθούν από την ταυτόχρονη χρήση του φυτικού παρασκευάσματος St John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται στην επαγωγή των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων και/ή των πρωτεϊνών μεταφορέων από το St John's Wort.	Δεν πρέπει να συγχορηγούνται φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John's Wort και Nevirapine Teva (βλ.παράγραφο 4.3). Εάν ο ασθενής ήδη λαμβάνει St John's Wort ελέγξτε τα επίπεδα της nevirapine και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε το St John's Wort. Τα επίπεδα της nevirapine μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's Wort. Η δόση του Nevirapine Teva μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση. Το φαινόμενο επαγωγής μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's Wort.

Άλλες πληροφορίες:

Μεταβολίτες της nevirapine: Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι ο σχηματισμός υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine δεν επηρεάστηκε από την παρουσία dapsone, rifabutin, rifampicin και trimethoprim /sulfomethoxazole. Η ketoconazole και η erythromycin ανέστειλαν σημαντικά το σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με πρόθεση τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

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

Κύηση

Τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε εγκύους δε δείχνουν καμία δυσπλασία ή εμβρυική/νεογεννητική τοξικότητα. Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε επίμυες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα (βλ παράγραφο 5.3). Σε εγκύους γυναίκες δεν υπάρχουν κατάλληλες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες. Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται nevirapine σε εγκύους γυναίκες (βλ παράγραφο 4.4). Καθώς η ηπατοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε γυναίκες με μετρήσεις CD4 κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος (50 ή περισσότερα αντίγραφα/ml), αυτές οι συνθήκες πρέπει να ληφθούν υπόψη σε απόφαση θεραπείας. (βλ παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ότι η απουσία αυξημένου κινδύνου τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία που ξεκινούν nevirapine, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml του HIV-1 πλάσματος) και αριθμό CD4 κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ ισχύει και για τις έγκυες γυναίκες. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν αυτό το θέμα απέκλειαν ειδικά τις έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στις μελέτες πολλαπλών κοορτών, καθώς και στις μετα-αναλύσεις.

Γαλουχία

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

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης οχημάτων και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nevirapine Teva. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή η χρήση μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με nevirapine, σε όλες τις κλινικές μελέτες ήταν εξάνθημα, αλλεργικές αντιδράσεις, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές

δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, πυρετός, κεφαλαλγία και μυαλγία.

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση της nevirapine έχουν αναφερθεί. Οι υπολογισθείσες συχνότητες έχουν βασισθεί σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία με nevirapine.

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

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνά κοκκιοκυτταροπενία

Όχι συχνά αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνά υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης)

Όχι συχνά αναφυλακτική αντίδραση

Σπάνια φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνά ναυτία έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή ηπατοτοξικότητας) (1,9 %)

Όχι συχνά ίκτερος

Σπάνια ηπατίτιδα κεραυνοβόλος (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνά εξάνθημα (12,5 %)

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

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνά αρθραλγία, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνά πυρεξία, κόπωση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνά μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία)

Όχι συχνά φωσφόρος αίματος μειωμένος, αρτηριακή πίεση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στη μελέτη 1100.1090, από την οποία ελήφθησαν οι περισσότερες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (n=28), οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο είχαν υψηλότερο ποσοστό συμβάντων κοκκιοκυτταροπενίας (3,3 %) από ότι οι ασθενείς σε nevirapine (2,5 %).

Αναφυλακτική αντίδραση προσδιορίστηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διάθεση

στην κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στη nevirapine σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n=2.718).

Μειωμένος φωσφόρος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με συγχορήγηση tenofovir/emtricitabine.

Μεταβολικές παράμετροι

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

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

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

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

Δέρμα και υποδόριοι ιστοί

Η πλέον συχνή κλινική τοξικότητα της nevirapine είναι το εξάνθημα, με το αποδιδόμενο στη nevirapine εξάνθημα να εμφανίζεται σε 12,5 % των ασθενών σε σχήματα συνδυασμού σε ελεγχόμενες μελέτες.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιου έως μέτριου βαθμού, κηλιδοβλατιδώδη ερυθματώδη δερματικά εξανθήματα, κνησμώδη ή μη, και εντοπίζονται στον κορμό, στο πρόσωπο και στα άκρα. Υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα και κνίδωση) έχουν αναφερθεί. Τα εξανθήματα εμφανίζονται μεμονωμένα ή στα πλαίσια φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα με γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, με σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, κοκκιοκυτταροπενία και νεφρική δυσλειτουργία.

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

Ήπαρ-χοληφόροι

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων είναι αυξήσεις των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (LFTs) περιλαμβανομένων των ALAT, ASAT, γGT, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων της γGT είναι η πιο συχνή

εργαστηριακή διαταραχή. Περιπτώσεις ίκτερου έχουν αναφερθεί. Περιπτώσεις ηπατίτιδας (σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης θανατηφόρου ηπατίτιδας κεραυνοβόλου) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση σοβαρής ηπατικής επιπλοκής ήταν οι αυξημένες τιμές στις ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με την εμπειρία από κλινική μελέτη σε 361 παιδιατρικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με ZDV ή/ και ddI, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη nevirapine ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Η κοκκιοκυτταροπενία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (ACTG 180) η κοκκιοκυτταροπενία που εκτιμήθηκε ως σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν εμφανίστηκε σε 5/37 (13,5 %) ασθενείς. Στην ACTG 245, μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η συχνότητα της σοβαρής σχετιζόμενης με το φαρμακευτικό προϊόν κοκκιοκυτταροπενίας ήταν 5/305 (1,6 %). Σε αυτό το πληθυσμό έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson ή μεταβατικού συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της nevirapine δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με nevirapine σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 800 έως 6.000 mg ημερησίως για 15 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν οίδημα, οζώδες ερύθημα, κόπωση, πυρετό, πονοκέφαλο, αύπνία, ναυτία, πνευμονικές δηθήσεις, εξάνθημα, ίλιγγο, έμετο, αύξηση των τρανσαμινασών και απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι επιδράσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή της nevirapine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, μη-νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC J05AG01.

Μηχανισμός δράσης

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

In vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Η nevirapine έχει μια διάμεση τιμή EC_{50} (συγκέντρωση που προκαλεί 50 % αναστολή) 63 nM έναντι μιας ομάδας M HIV-1 στελεχών των κλάδων A, B, C, D, F, G και H, και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG και CRF12_BF που πολλαπλασιάζονται σε κύτταρα 293 ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού. Σε μια ομάδα 2.923 κλινικών στελεχών του κυρίαρχου υποτύπου B HIV-1, η διάμεση τιμή EC_{50} ήταν 90 nM. Παρόμοιες τιμές EC_{50} επιτυγχάνονται όταν η αντιϊκή δραστηριότητα της nevirapine μετράται σε μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος, σε μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα ή σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές. Η nevirapine δεν έδειξε καθόλου αντιϊκή δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι της ομάδας O στελεχών HIV-1 και στελεχών HIV-2.

Η nevirapine σε συνδυασμό με efavirenz έδειξε ισχυρή *in vitro* ανταγωνιστική αντι-HIV-1 δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.5) και ήταν προσθετικά ανταγωνιστική με τον αναστολέα της πρωτεάσης ritonavir ή τον αναστολέα σύντηξης enfuvirtide. Η nevirapine έδρασε προσθετικά στην συνεργική αντι-HIV-1 δραστηριότητα σε συνδυασμό με τους αναστολείς της πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir και tipranavir, και τους NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir και zidovudine. Την αντι-HIV-1 δραστηριότητα της nevirapine ανταγωνίζονταν *in vitro* το αντι-HBV φαρμακευτικό προϊόν adefovir και το αντι-HCV φαρμακευτικό προϊόν ribavirin.

Αντοχή

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

Γονοτυπική ανάλυση στελεχών από ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με αντιρετροϊκά, που αντιμετωπίζουν ιολογική αποτυχία (n=71) και που λαμβάνουν μια φορά ημερησίως (n=25) ή δύο φορές την ημέρα (n=46) σε συνδυασμό με lamivudine και stavudine για 48 εβδομάδες έδειξαν ότι στελέχη από 8/25 και 23/46 ασθενείς, αντίστοιχα, περιείχαν ένα ή περισσότερα από τις παρακάτω ανθεκτικές υποκαταστάσεις σε μη-νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI):

Y181C, K101E, G109A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L και M230L.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ταχεία ανάπτυξη στελεχών του HIV που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στους αναστολείς τύπου NNRTIs έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Μετά από ιολογική αποτυχία στη nevirapine αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή στη delavirdine και efavirenz. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αντοχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακολούθως ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει etravirine. Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και αναστολέων πρωτεάσης του HIV, αναστολέων ιντεγκράσης του HIV ή αναστολέων εισόδου του HIV δεν είναι πιθανή διότι τα εμπλεκόμενα ένζυμα-στόχοι είναι διαφορετικά. Ομοίως, η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι χαμηλή διότι τα μόρια έχουν διαφορετικές θέσεις σύνδεσης στην ανάστροφη μεταγραφάση.

Κλινικά αποτελέσματα

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

Μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Μελέτη 2NN

Η διπλή μη νουκλεοσιδική μελέτη 2NN ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική προοπτική μελέτη, η οποία συνέκρινε τους αναστολείς τύπου NNRTIs nevirapine, efavirenz και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα κατά την ταυτόχρονη λήψη.

Σε 1.216 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία με τιμή HIV-1 RNA πλάσματος > 5.000 αντίγραφα/ml στην αρχική τιμή, χορηγήθηκε nevirapine 400 mg μία φορά ημερησίως, nevirapine 200 mg δύο φορές ημερησίως, efavirenz 600 mg μία φορά ημερησίως, ή nevirapine (400 mg) και efavirenz (800 mg) μία φορά ημερησίως, μαζί με stavudine και lamivudine για 48 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο, αποτυχία θεραπείας, καθορίστηκε ως λιγότερο από 1 log₁₀ μείωση στο HIV-1 RNA πλάσματος στις πρώτες 12 εβδομάδες, ή δύο διαδοχικές μετρήσεις περισσότερων από 50 αντιγράφων/ ml από την εβδομάδα 24 και έπειτα ή εξέλιξη της ασθένειας.

Μέση ηλικία ήταν τα 34 έτη και περίπου το 64 % ήταν ασθενείς γένους αρσενικού, μέση περιεκτικότητα σε κύτταρα CD4 ήταν 170 και 190 κύτταρα ανά mm³ στην ομάδα που λάμβανε nevirapine δύο φορές ημερησίως και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και στα χαρακτηριστικά αρχικής κατάστασης ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας.

Η προκαθορισμένη κύρια σύγκριση αποτελεσματικότητας ήταν μεταξύ των ομάδων θεραπείας της nevirapine δύο φορές ημερησίως και της efavirenz.

Η αγωγή με nevirapine δύο φορές την ημέρα και η αγωγή με efavirenz δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές ($p = 0,091$) σε σχέση με την αποτελεσματικότητα, όπως μετρήθηκε από την αποτυχία θεραπείας ή οποιαδήποτε συνιστώσα της αποτυχίας θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της ιολογικής αποτυχίας.

Η ταυτόχρονη χρήση της nevirapine (400 mg) και της efavirenz (800 mg) συσχετίστηκε με την υψηλότερη συχνότητα κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας θεραπείας (53,1 %). Καθώς η αγωγή με nevirapine και efavirenz δεν είχε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα και προκάλεσε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το κάθε φαρμακευτικό προϊόν ξεχωριστά, η αγωγή δεν συνιστάται.

Είκοσι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν nevirapine δύο φορές την ημέρα και 18 % των ασθενών που έλαβαν efavirenz είχαν τουλάχιστον ένα κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν βαθμού 3 ή 4. Η κλινική ηπατίτιδα που αναφέρθηκε ως κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίστηκε σε 10 (2,6 %) και 2 (0,5 %) ασθενείς στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον μία βαθμού 3 ή βαθμού 4 εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ ήταν 8,3 % για τη nevirapine δύο φορές την ημέρα και 4,5 % για την efavirenz. Από τους ασθενείς με εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ βαθμού 3 ή 4, το ποσοστό το οποίο είχε επίσης λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C ήταν 6,7 % και 20,0 % στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα, και 5,6 % και 11,1 % στην ομάδα της efavirenz.

Μελέτη παρακολούθησης τριών ετών 2NN

Αυτή είναι μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη οποία συγκρίνει την τριετή αντιϊκή αποτελεσματικότητα της nevirapine και της efavirenz σε συνδυασμό με stavudine και lamivudine σε ασθενείς της μελέτης 2NN από την εβδομάδα 49 έως την εβδομάδα 144. Σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη 2NN και ήταν ακόμα υπό ενεργή παρακολούθηση την εβδομάδα 48 όταν η μελέτη έκλεισε και λάμβαναν ακόμα αγωγή στην κλινική της μελέτης, ζητήθηκε να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης (ποσοστό ασθενών με αποτυχία θεραπείας) και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης, καθώς και η βασική θεραπεία ήταν όμοια με την αρχική μελέτη 2NN.

Σε αυτή τη μελέτη τεκμηριώθηκε μια διαρκής απόκριση στη nevirapine για τουλάχιστον τρία χρόνια, και επιδείχθηκε ισοδυναμία εντός εύρους 10 % μεταξύ της nevirapine 200 mg δύο φορές την ημέρα

και της efavirenz σε σχέση με την αποτυχία θεραπείας. Τόσο το κύριο ($p = 0,92$) όσο και το δευτερεύον τελικό σημείο δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της efavirenz και της nevirapine 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Μελέτες σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία

Μελέτη NEFA

Η μελέτη NEFA είναι μια ελεγχόμενη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία εκτίμησε τις θεραπευτικές επιλογές ασθενών οι οποίοι αλλάζουν αγωγή από θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε αναστολέα πρωτεάσης (PI) με μη ανιχνεύσιμο φορτίο σε nevirapine, efavirenz ή abacavir. Στη μελέτη καθορίστηκαν τυχαία 460 ενήλικες οι οποίοι ελάμβαναν δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης και τουλάχιστον ένα αναστολέα πρωτεάσης και των οποίων τα επίπεδα πλάσματος HIV-1 RNA ήταν μικρότερα από 200 c/ml, για τουλάχιστον τους προηγούμενους έξι μήνες, ώστε να αλλάξουν αγωγή από τον αναστολέα πρωτεάσης σε nevirapine (155 ασθενείς), efavirenz (156), ή abacavir (149). Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος, η εξέλιξη στο σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας, ή αύξηση των επιπέδων του HIV-1 RNA σε 200 αντίγραφα ή περισσότερο ανά χιλιοστόγραμμα.

Στους 12 μήνες, οι υπολογισμοί Kaplan–Meier της πιθανότητας επίτευξης του τελικού σημείου ήταν 10 % στην ομάδα της nevirapine, 6 % στην ομάδα της efavirenz, και 13 % στις εκατό στην ομάδα της abacavir ($P=0,10$ σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας).

Η συνολική εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά χαμηλότερη (61 ασθενείς ή 41 %) στην ομάδα της abacavir από ότι στην ομάδα της nevirapine (83 ασθενείς ή 54 %) ή στην ομάδα της efavirenz (89 ασθενείς ή 57 %). Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της abacavir (9 ασθενείς ή 6 %) από ότι στην ομάδα της nevirapine (26 ασθενείς ή 17 %) ή στην ομάδα της efavirenz (27 ασθενείς ή 17 %) διέκοψαν το φαρμακευτικό προϊόν λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων.

Περιγεννητική Μετάδοση

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διεξαχθεί εξετάζοντας τη χρήση της nevirapine σε σχέση με την περιγεννητική μετάδοση, με κυρίως αξιοσημείωτη την HIVNET 012. Αυτή η μελέτη έδειξε μια σημαντική μείωση στη μετάδοση χρησιμοποιώντας μία δόση nevirapine (13,1% ($n = 310$) στην ομάδα που έλαβε nevirapine, έναντι 25,1% ($n = 308$) στην ομάδα που έλαβε ένα ιδιαίτερα σύντομο σχήμα ζιδοβουδίνης από του στόματος ($p = 0,00063$)). Η μονοθεραπεία με nevirapine έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της ανοχής σε NRTI. Μία δόση nevirapine σε μητέρες ή βρέφη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα αν μια θεραπευτική αγωγή για τον HIV με nevirapine αργότερα χορηγηθεί εντός 6 μηνών ή και λιγότερο σε αυτούς τους ασθενείς. Συνδυασμός άλλων αντιρετροϊκών με μία δόση nevirapine μειώνει την εμφάνιση ανοχής στη nevirapine. Σε περίπτωση που άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι προσβάσιμα, η αγωγή με μία δόση nevirapine θα πρέπει να συνδυαστεί με επιπλέον αποτελεσματικά αντιρετροϊκά φάρμακα (όπως συνιστάται σε διεθνώς αναγνωρισμένες οδηγίες).

Η κλινική σχέση αυτών των στοιχείων για τους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν έχει επιβεβαιωθεί. Επιπλέον, σε περίπτωση που η nevirapine χρησιμοποιείται σαν μία δόση για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV-1 λοίμωξης, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε μητέρα και παιδί δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση 48 εβδομάδων της μελέτης BI 1100.1368 που διεξήχθη στη Νότια Αφρική επιβεβαίωσαν ότι οι δόσεις των 4/7 mg/kg και 150 mg/m² στις ομάδες που λάμβαναν nevirapine ήταν καλώς ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το παρελθόν. Μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων παρατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 48 και για τις δύο ομάδες. Επίσης, και τα δύο

δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν το ιικό φορτίο. Σε αυτή τη μελέτη των 48 εβδομάδων δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας σε οποιαδήποτε δοσολογική ομάδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η nevirapine απορροφάται εύκολα (> 90 %) μετά χορήγηση από το στόμα σε υγιείς εθελοντές και σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε 12 υγιείς εθελοντές μετά μια απλή δόση ήταν 93 ± 9 % (μέση SD) για δισκίο των 50 mg και 91 ± 8 % για διάλυμα από το στόμα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της nevirapine 2 ± 0.4 µg/ml (7,5 µM) παρατηρήθηκε σε 4 ώρες μετά μία εφάπαξ δόση 200 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η μέγιστη συγκέντρωση της nevirapine εμφανίζεται να αυξάνει γραμμικά σε ένα εύρος δόσεων 200-400 mg/ημέρα. Βιβλιογραφικά στοιχεία από 20 ασθενείς με HIV λοίμωξη αναφέρουν στην σταθερή κατάσταση ως C_{max} τα 5,74 µg/ml (5,00-7,44) και C_{min} τα 3,73 µg/ml (3,20-5,08) με AUC 109,0 h*µg/ml (96,0-143,5) σε ασθενείς που ελάμβαναν 200 mg nevirapine bid. Άλλα δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν αυτά τα συμπεράσματα. Η μακράς διάρκειας δραστηριότητα φαίνεται να είναι περισσότερο πιθανή σε ασθενείς στους οποίους τα χαμηλά επίπεδα της nevirapine είναι πάνω από 3,5 µg/ml.

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί:

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας δόσεως nevirapine συγκρίθηκε σε 23 ασθενείς με ήπια ($50 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 80$ ml/min), μέτρια ($30 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 50$ ml/min) ή βαρεία νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} < 30$ ml/min), νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου

(ESRD), η οποία χρήζει αιμοδιάλυσης και 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{κρεατινίνης} > 80 ml/min). Η νεφρική ανεπάρκεια (ήπια, μέτρια και σοβαρή) είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική αλλαγή της φαρμακοκινητικής της nevirapine. Εν τούτοις, ασθενείς με ESRD, που χρειάζονται αιμοδιάλυση υπέδειξαν μείωση κατά 43,5 % της AUC της nevirapine κατόπιν περιόδου έκθεσης μίας εβδομάδας. Υπήρξε, επίσης, άθροιση στο πλάσμα των υδροξυ-μεταβολιτών της nevirapine. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συμπληρώνοντας τη θεραπεία nevirapine με μία επιπρόσθετη δόση των 200 mg nevirapine μετά από κάθε θεραπεία αιμοδιάλυσης θα βοηθούσε στην αντιστάθμιση της επίδρασης της αιμοδιάλυσης στην κάθαρση της nevirapine. Διαφορετικά, σε ασθενείς με CL_{κρεατινίνης} ≥ 20 ml/min δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του nevirapine.

Ηπατική δυσλειτουργία:. Διεξήχθη μία μελέτη σταθερής κατάστασης που συγκρίνονταν 46 ασθενείς με:

ήπια (n=17: Βαθμολογία κατά Ishak 1-2),

μέτρια (n=20: Βαθμολογία κατά Ishak 3-4),

ή σοβαρή (n=9: Βαθμολογία κατά Ishak 5-6, Child-Pugh A στους 8 ασθενείς, και για έναν ασθενή η βαθμολογία κατά Child-Pugh δεν ήταν εφαρμόσιμη) ηπατική ίνωση ως μέτρο της ηπατικής ανεπάρκειας.

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

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

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη χορήγηση μιας δόσης 200 mg nevirapine σε αρνητικούς-HIV ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), μία σημαντική αύξηση στην AUC της nevirapine παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με Child-Pugh B με ασκίτη υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ηπατική λειτουργία που επιδεινώνεται και ασκίτη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο συσσώρευσης της nevirapine στην συστηματική κυκλοφορία. Επειδή η nevirapine προάγει η ίδια το μεταβολισμό της με την πολλαπλή χορήγησή της, αυτή η μελέτη μιας δόσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Στην πολυεθνική μελέτη 2NN, σε πληθυσμό 1.077 ασθενών διεξήχθη μια φαρμακοκινητική υπομελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν 391 γυναίκες. Οι γυναίκες ασθενείς έδειξαν 13,8 % χαμηλότερη κάθαρση της nevirapine από ότι οι άντρες ασθενείς. Η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Εφόσον, ούτε το σωματικό βάρος ή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) είχαν επιρροή στην κάθαρση της nevirapine, η επίδραση του φύλου δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μέγεθος του σώματος. Η φαρμακοκινητική της nevirapine σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1 δε φαίνεται να μεταβάλλεται με την ηλικία (εύρος 19-68 έτη) ή τη φυλή (Μαύρη, Ισπανική ή Καυκάσια). Η nevirapine δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε 33 ασθενείς (με εύρος ηλικίας 0,77 – 13,7 έτη) στην ομάδα διεξοδικής δειγματοληψίας έδειξαν ότι η κάθαρση της nevirapine αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας με τρόπο σύμφωνο με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Η δόση των 150 mg/m² της

nevirapine BID (μετά από την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων με 150 mg/m² QD) εμφάνισε γεωμετρικό μέσο ή μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις nevirapine μεταξύ 4-6 µg/ml (όπως στοχεύτηκε με βάση τα στοιχεία των ενηλίκων). Επιπρόσθετα, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις της nevirapine ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο μεθόδων.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά στοιχεία δεν έδειξαν ιδιαίτερους κινδύνους για ανθρώπους, άλλους εκτός από αυτούς που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες βασισμένες σε τυπικές μελέτες ασφαλείας, φαρμακολογικές, τοξικότητας από επαναλαμβανόμενη χορήγηση και γονοτοξικότητας. Σε μελέτες καρκινογένεσης, βρέθηκε ότι η nevirapine προκαλεί όγκους του ήπατος σε μύες και σε επίμυες. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανότατα με την ισχυρή επαγωγή ηπατικών ενζύμων από τη nevirapine και όχι με γονοτοξικό τρόπο δράσης της.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Λακτόζη (ως μονοϋδρική)
Ποβιδόνη K25
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

Λευκές αδιαφανείς PVC/PE/PVdC-κυψέλες αλουμινίου ή OPA/Alu/PVC-κυψέλες αλουμινίου. Τα κουτιά περιέχουν 14 δισκία (Ημερολογιακή Συσκευασία).

Συσκευασία συντήρησης

Λευκές αδιαφανείς PVC/PE/PVdC-κυψέλες αλουμινίου ή OPA/Alu/PVC-κυψέλες αλουμινίου. Τα κουτιά περιέχουν 60 ή 120 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/598/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Νοεμβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας
Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nevirapine Teva 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως άνυδρη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη: βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
60 δισκία
120 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nevirapine Teva 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nevirapine Teva 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nevirapine Teva 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nevirapine Teva 200 mg δισκία nevirapine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε αποκλειστικά για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Nevirapine Teva και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Nevirapine Teva
- 3 Πώς να πάρετε το Nevirapine Teva
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Nevirapine Teva
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nevirapine Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Nevirapine Teva ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που καλούνται αντιρετροϊκά και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Η δραστική ουσία του φαρμάκου σας ονομάζεται nevirapine. Το nevirapine ανήκει στην τάξη των φαρμάκων κατά του HIV που ονομάζονται μη – νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που χρειάζεται ο ιός HIV για να πολλαπλασιαστεί. Το nevirapine σταματά τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης. Σταματώντας τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης το Nevirapine Teva βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV-1.

Το Nevirapine Teva ενδείκνυται για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη. Θα πρέπει να παίρνετε το Nevirapine Teva μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Εάν το Nevirapine Teva έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, παρακαλούμε έχετε υπ' όψιν ότι όλες οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή παρακαλείσθε να διαβάσετε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Nevirapine Teva

Μην πάρετε το Nevirapine Teva

- σε περίπτωση αλλεργίας στη nevirapine ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε πάρει Nevirapine Teva προηγουμένως και είχατε σταματήσει τη θεραπεία επειδή υποφέρατε από:
 - βαρύ δερματικό εξάνθημα
 - δερματικό εξάνθημα με άλλα συμπτώματα, για παράδειγμα:
 - πυρετό
 - δερματικές φυσαλίδες

- στοματικά έλκη
- φλεγμονή στο μάτι
- πρήξιμο του προσώπου
- γενικό πρήξιμο
- λαχάνιασμα στην αναπνοή
- πόνο στους μυς ή στις αρθρώσεις
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πόνο στην κοιλιά
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργία)
- φλεγμονή στο συκώτι (ηπατίτιδα).
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε στο παρελθόν σταματήσει την αγωγή με Nevirapine λόγω αλλαγών στη λειτουργία του ήπατος σας
- εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει μια φυτική ουσία που λέγεται St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Αυτή η φυτική ουσία μπορεί να εμποδίσει την πλήρη δράση του Nevirapine Teva.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Nevirapine Teva. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων αγωγής με Nevirapine Teva είναι πολύ σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να προσέχετε για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το ήπαρ ή αντιδράσεων από το δέρμα. Αυτά μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή. Είστε σε υψηλότερο κίνδυνο για τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της αγωγής.

Εάν εμφανίσετε σοβαρής μορφής εξάνθημα ή υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να έχουν τη μορφή εξανθήματος) συνοδευόμενου από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως

- πυρετό,
- δερματικές φουσαλίδες,
- στοματικά έλκη,
- φλεγμονή στο μάτι,
- οίδημα προσώπου,
- γενικευμένο οίδημα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες,
- γενικευμένη κακουχία,
- ή κοιλιακό άλγος

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΗΣΕΤΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ NEVIRAPINE TEVA ΚΑΙ ΝΑ

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΕΤΕ με το γιατρό σας ΑΜΕΣΩΣ διότι τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή να οδηγήσουν σε θάνατο. Εάν είχατε ποτέ μόνο ήπιας μορφής εξάνθημα χωρίς καμία άλλη αντίδραση παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Nevirapine Teva.

Αν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος, όπως:

- ανορεξία,
- τάση προς έμετο (ναυτία),
- έμετο,
- ωχρό δέρμα (ίκτερο),
- κοιλιακό άλγος

πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Nevirapine Teva και να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενώ λαμβάνετε το Nevirapine Teva, ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ το Nevirapine Teva ξανά χωρίς να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Πρέπει να πάρετε τη δόση Nevirapine Teva όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό εντός των πρώτων 14 ημερών της θεραπείας (βλ. περισσότερες πληροφορίες στο «Πώς να πάρετε το Nevirapine Teva»).

Οι ακόλουθοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών προβλημάτων:

- γυναίκες
- μολυσμένοι με ηπατίτιδα Β ή C
- μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν με υψηλό αριθμό κυττάρων CD4 κατά την έναρξη της αγωγής με Nevirapine Teva (γυναίκες με περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες με περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³.)
- ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος και υψηλές τιμές CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine (γυναίκες περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³).

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης (προσδιορισμός της νόσου AIDS), ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

Μεταβολές του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε μεταβολές στο σωματικό λίπος (δείτε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να εμφανίσουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή εξασθένιση του ανοσοποιητικού συστήματος και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν λαμβάνετε nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας καθώς μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τα λευκοκύτταρά σας.

Μην πάρετε το Nevirapine Teva ύστερα από έκθεση στον HIV εκτός εάν έχει διαγνωστεί ότι έχετε τον HIV και σας έχει καθοδηγήσει να πράξετε έτσι ο γιατρός σας. Το Nevirapine Teva δεν προκαλεί ίαση της HIV λοίμωξης. Ως εκ τούτου, μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις και άλλα νοσήματα που συνοδεύουν τη λοίμωξη από HIV. Για αυτό θα πρέπει να είστε σε τακτική επαφή με το γιατρό σας. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Η prednisone δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εξανθήματος που σχετίζεται με το Nevirapine Teva.

Εάν παίρνετε από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι») ή άλλες ορμονικές μεθόδους ελέγχου γεννήσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με Nevirapine Teva, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντισύλληψη με φράγμα (π.χ. προφυλακτικά) επιπλέον για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και την περαιτέρω μετάδοση του ιού HIV.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν παίρνετε ή έχει συνταγογραφηθεί για εσάς rifampicin για τη θεραπεία της φυματίωσης παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο με το Nevirapine Teva.

Παιδιά και έφηβοι

Το Nevirapine Teva δισκία μπορεί να ληφθεί από:

- παιδιά 16 ετών και άνω
- παιδιά κάτω των 16 ετών τα οποία:
 - έχουν σωματικό βάρος 50 kg και άνω
 - ή έχουν επιφάνεια του σώματός τους πάνω από 1,25 τετραγωνικά μέτρα.

Για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg ή έχουν επιφάνεια σώματος κάτω από 1,25 τετραγωνικά μέτρα διατίθενται άλλα από στόματος χορηγούμενα σκευάσματα που περιέχουν nevirapine και πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα.

Άλλα φάρμακα και Nevirapine Teva

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε το γιατρό σας για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Nevirapine Teva. Ο/η γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί κατά πόσον αυτά τα φάρμακα έχουν ακόμη τη δράση τους και να προσαρμόσει τις δόσεις. Διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών όλων των άλλων HIV φαρμακευτικών προϊόντων που παίρνετε σε συνδυασμό με το Nevirapine Teva.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα:

- St John's wort (*Hypericum perforatum*, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- rifampicin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- rifabutin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- μακρολίδες π.χ. κλαριθρομυκίνη (φάρμακο για την αγωγή βακτηριακών λοιμώξεων)
- fluconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ketokonazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- itraconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- μεθαδόνη (φάρμακο για την αγωγή σε εθισμό από οπιοειδή)
- βαρφαρίνη (φάρμακο για την μείωση της δημιουργίας θρόμβων του αίματος)
- ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι»)
- atazanavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- lopinavir/ ritonavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- fosamprenavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- efavirenz (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- etravirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- rilpivirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- delavirdine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- zidovudine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- boceprevir (φάρμακο για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- telaprevir (φάρμακο για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)

- elvitegravir/cobicistat (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά την επίδραση του Nevirapine Teva και οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα εάν τα παίρνετε ταυτόχρονα.

Εάν κάνετε αιμοκάθαρση, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει προσαρμογή της δόσεως του Nevirapine Teva. Αυτό διότι το Nevirapine Teva μπορεί μερικώς να απομακρυνθεί από το αίμα σας λόγω της αιμοκάθαρσης.

Το Nevirapine Teva με τροφές και ποτά

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην λήψη του Nevirapine Teva με τροφές και ποτά.

Κύηση και θηλασμός

Αν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θα πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό εάν παίρνετε το Nevirapine Teva. Είναι γενική σύσταση να μη θηλάζετε εάν έχετε HIV λοίμωξη, διότι είναι πιθανό να μεταδοθεί ο HIV στο παιδί σας μέσω του μητρικού γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορεί να εμφανίσετε κόπωση ενώ παίρνετε το Nevirapine Teva. Να δείξετε προσοχή όταν επιδίδεστε σε δραστηριότητες όπως οδήγηση, χρήση εργαλείων ή μηχανών. Εάν εμφανίσετε κόπωση θα πρέπει να αποφύγετε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση, η χρήση εργαλείων ή μηχανών.

Το Nevirapine Teva περιέχει λακτόζη και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Nevirapine Teva

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Nevirapine Teva μόνο του. Θα πρέπει να το παίρνετε με τουλάχιστον άλλα δύο αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δόση:

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο των 200 mg την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας («αρχική περίοδος θεραπείας»). Μετά από 14 ημέρες, η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο των 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε μόνο ένα δισκίο Nevirapine Teva την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες («αρχική περίοδος θεραπείας»). Εάν εμφανίσετε κάποιο εξάνθημα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μην αυξήσετε τη δόση, αλλά συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Η «αρχική περίοδος θεραπείας» των 14 ημερών έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο δερματικού εξανθήματος.

Καθώς το Nevirapine Teva πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα κατά του HIV, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες για τα άλλα φάρμακα σας προσεκτικά. Αυτές βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Nevirapine Teva για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός σας.

Όπως εξηγείται στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», παραπάνω, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί μέσω εξετάσεων του ήπατος ή για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως το εξάνθημα. Ανάλογα με την εξέλιξη ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Nevirapine Teva. Ο γιατρός σας είναι πιθανό επίσης στη συνέχεια να αποφασίσει επανάλληψη της αγωγής με μικρότερες δόσεις.

Να παίρνετε το Nevirapine Teva δισκία μόνο από το στόμα. Μην μασάτε τα δισκία σας. Μπορείτε να πάρετε το Nevirapine Teva με φαγητό ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nevirapine Teva από την κανονική

Μην παίρνετε περισσότερο Nevirapine Teva από αυτό που συνταγογράφησε ο γιατρός σας και περιγράφεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες πληροφορίες για τα αποτελέσματα λήψης υπερβολικής δόσης Nevirapine Teva. Συμβουλευθείτε τον ιατρό σας σε περίπτωση που πάρετε περισσότερο Nevirapine Teva από ότι θα έπρεπε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nevirapine Teva

Προσπαθήστε να μη παραλείψετε κάποια δόση. Εάν αντιληφθείτε ότι έχετε παραλείψει μία δόση εντός 8 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, πάρτε τη δόση που χάσατε όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Εάν έχουν περάσει πάνω από 8 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, λάβετε μόνο την επόμενη κανονική σας δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nevirapine Teva

Η λήψη όλων των δόσεων στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αντιρετροϊκών φαρμάκων.
- μειώνει τις πιθανότητες η HIV λοίμωξη σας να γίνει ανθεκτική στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Nevirapine Teva κανονικά όπως περιγράφεται παραπάνω εκτός και αν ο γιατρός σας, σας δώσει την οδηγία να διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nevirapine Teva για περισσότερες από 7 ημέρες, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες να αρχίσετε ξανά την «αρχική περίοδο θεραπείας» των 14 ημερών (που περιγράφηκε παραπάνω) πριν να επιστρέψετε στη δοσολογία των δύο φορές ημερησίως.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Nevirapine Teva είναι βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και σοβαρή ηπατική βλάβη. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας με Nevirapine Teva. Ως εκ τούτου, αυτή είναι μία σημαντική περίοδος που απαιτεί στενή επίβλεψη από το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε εξάνθημα, ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας.

Όταν εμφανίζεται εξάνθημα, συνήθως είναι ήπιου έως μέτριου βαθμού. Παρόλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς ένα εξάνθημα, το οποίο εμφανίζεται ως δερματική αντίδραση συνοδευόμενη από φυσαλίδες, μπορεί να είναι σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή (σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση) και θάνατοι έχουν καταγραφεί. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρού εξανθήματος, καθώς και ήπιου/ μέτριου βαθμού εξανθήματος συμβαίνουν μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε εξάνθημα και επίσης ναυτία πρέπει να σταματήσετε την αγωγή και να επισκεφθείτε το γιατρό σας αμέσως.

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργίας). Αυτού του είδους οι αντιδράσεις μπορεί να έχουν τη μορφή αναφυλαξίας (μια σοβαρή μορφή αλλεργικής αντίδρασης) με συμπτώματα όπως:

- εξάνθημα
- οίδημα του προσώπου
- δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμο)
- αναφυλακτική καταπληξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εμφανιστούν όπως εξάνθημα συνοδευόμενο από άλλες παρενέργειες όπως:

- πυρετό
- δερματικές φυσαλίδες
- στοματικές βλάβες
- φλεγμονή στο μάτι
- οίδημα προσώπου
- γενικευμένο οίδημα
- δυσκολία στην αναπνοή
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία)
- γενικευμένη κακουχία
- σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ ή στους νεφρούς (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, αν εμφανίσετε εξάνθημα και οποιαδήποτε άλλη παρενέργεια τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας (αλλεργικής αντίδρασης). Τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Με τη χρήση του Nevirapine Teva έχουν αναφερθεί διαταραχές λειτουργίας του ήπατος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μερικές περιπτώσεις φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδας), η οποία μπορεί να είναι αιφνίδια και σφοδρή (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) και ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα θάνατο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος:

- ανορεξία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετο
- ωχρο δέρμα (ίκτερος)
- κοιλιακό άλγος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν εμφανισθεί στους ασθενείς που

λαμβάνουν nevirapine:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- εξάνθημα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- κεφαλαλγία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετος
- κοιλιακό άλγος
- χαλαρά κόπρανα (διάρροια)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- κόπωση
- πυρετός
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή (σύσπαση των βρόγχων) ή αναφυλακτικό σοκ
- μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- ωχρο δέρμα (ίκτερος)
- σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- εξάνθημα (κνίδωση)
- οίδημα κάτω από το δέρμα (αγγειοοίδημα)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μειωμένος φωσφόρος αίματος
- αυξημένη πίεση του αίματος

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αιφνίδια και σφοδρή φλεγμονή του ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- φαρμακευτική αντίδραση με συστηματικά συμπτώματα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)

Επίσης, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν η nevirapine χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες:

- μειωμένοι αριθμοί των ερυθροκυττάρων ή των αιμοπεταλίων
- φλεγμονή του παγκρέατος
- μείωση ή μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος.

Οι περιπτώσεις αυτές συσχετίζονται συνήθως με τους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και αναμένεται να συμβούν όταν το Nevirapine Teva χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες· εν τούτοις, αυτές οι περιπτώσεις δεν είναι πιθανό να οφείλονται στη θεραπεία με Nevirapine Teva.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Μπορεί να επέλθει μια μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία), η οποία είναι πιο συχνή σε παιδιά. Μια μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία), η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με nevirapine, επίσης παρατηρείται πιο συχνά στα παιδιά. Όπως και στην περίπτωση συμπτωμάτων εξανθήματος, παρακαλείσθε να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Nevirapine Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο blister μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nevirapine Teva

- Η δραστική ουσία είναι η nevirapine. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως nevirapine anhydrate).
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη K25, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου (Τύπου Α), πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Nevirapine Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Λευκά, σε σχήμα οβάλ, αμφίκυρτα δισκία. Η μία πλευρά είναι χαραγμένη με την ένδειξη "N", μια διαχωριστική γραμμή και την ένδειξη "200". Η αντίθετη πλευρά είναι χαραγμένη με μια διαχωριστική γραμμή. Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

Τα δισκία Nevirapine Teva διατίθενται σε κυψέλες, με 14 (Ημερολογιακή Συσκευασία), 60 ή 120 δισκία ανά κουτί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Παραγωγός

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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 800228400

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ