

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nevirapina Teva 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 168 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse bianche, ovali, biconvesse. Su un lato è impresso "N", una linea di frattura e "200". Sull'altro lato è incisa linea di frattura. La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa, per renderne più semplice l'ingerimento e non per dividerla in parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nevirapina Teva è indicato in associazione con altri medicinali anti-retrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1 (vedere paragrafo 4.2).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Pazienti di età non inferiore a 16 anni

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

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire compresse o che pesano meno di 50 kg o la cui superficie corporea è inferiore a 1,25 m² secondo la formula Mosteller, sono disponibili altre formulazioni orali contenenti nevirapina che dovrebbero essere usate se necessario.

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

Considerazioni per la gestione del dosaggio

I pazienti che manifestano eruzioni cutanee durante i 14-giorni della fase di induzione con la dose di 200 mg/die non devono aumentare la dose di Nevirapina Teva fino a che l'eruzione cutanea non si sia

risolta. L'eruzione cutanea isolata deve essere attentamente controllata (vedere paragrafo 4.4). Lo schema posologico di 200 mg/die non deve essere continuato per più di 28 giorni, oltre questo periodo un trattamento alternativo deve essere intrapreso a causa del possibile rischio di sotto esposizione e resistenza.

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

Esistono tossicità che richiedono l'interruzione di Nevirapina Teva (vedere paragrafo 4.4.)

Popolazioni speciali

Anziani

Nevirapina non è stata valutata in modo specifico in pazienti di età superiore a 65 anni.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Seguendo lo schema posologico sopra descritto Nevirapina Teva 200 mg compresse è consigliabile per bambini più grandi, in particolar modo adolescenti di età inferiore a 16 anni il cui peso corporeo è maggiore di 50 kg o la cui superficie corporea è superiore a 1,25 m² in accordo alla formula di Mosteller.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Risomministrazione a pazienti che hanno dovuto definitivamente interrompere il trattamento a causa di eruzione cutanea grave, o eruzione cutanea associata a sintomi sistemici, reazioni di ipersensibilità, o epatite clinica in seguito alla somministrazione di nevirapina.

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

Risomministrazione nei pazienti che hanno precedentemente presentato AST o ALT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina e che hanno mostrato nuovamente anomalie dei test di funzionalità epatica quando la nevirapina è stata risomministrata (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con prodotti a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) per il potenziale rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici della nevirapina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Nevirapina Teva non deve essere utilizzato come unico antiretrovirale, poiché gli antiretrovirali in monoterapia determinano resistenza virale.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti al fine di evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita (incluso casi di sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrosi epidermica tossica (TEN)) e grave epatite/insufficienza epatica. Il massimo rischio di reazioni epatiche e cutanee si verifica nelle prime 6 settimane di terapia. Tuttavia il rischio di un qualunque evento epatico permane dopo questo periodo e il controllo deve continuare a intervalli regolari. Il sesso femminile e l'alta conta di CD4 ($>250/\text{mm}^3$ in adulti di sesso femminile e $>400/\text{mm}^3$ in adulti di sesso maschile) sono associati a un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico se la carica virale plasmatica di HIV-1 è rilevabile – HIV-RNA ≥ 50 copie/ml - all'inizio del trattamento con nevirapina. Poiché episodi di epatotossicità grave e pericolosa per la vita sono stati riscontrati in studi controllati e non in pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile pari a 50 copie/ml o superiore, la somministrazione di nevirapina non deve essere iniziata in adulti di sesso femminile con conta di CD4 superiore a 250 cellule/ mm^3 o in adulti di sesso maschile con conta di CD4 superiore a 400 cellule/ mm^3 con RNA HIV-1 plasmatico rilevabile, a meno che il beneficio atteso non superi il rischio. In alcuni casi la compromissione epatica è progredita nonostante la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di epatite, gravi reazioni cutanee o reazioni di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con nevirapina e sottoporsi immediatamente ad una visita medica. L'assunzione di nevirapina non deve essere ripresa in seguito di gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

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

Reazioni Cutanee

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

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

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

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

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

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

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

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

Nel caso si verifichi ipersensibilità caratterizzata da eruzione cutanea con sintomi sistemici, quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali, quali epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale, nevirapina deve essere sospesa in modo permanente e non più somministrata (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni epatiche

Nei pazienti trattati con nevirapina, si è verificata epatotossicità grave e pericolosa per la vita, compresa epatite fatale fulminante. Le prime 18 settimane di trattamento sono un periodo critico che richiede uno stretto monitoraggio. Il rischio di reazioni epatiche è massimo nelle prime 6 settimane di terapia. Comunque il rischio continua dopo questo periodo ed il monitoraggio deve continuare ad intervalli frequenti durante il trattamento.

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

L'aumento dei livelli di AST o ALT > 2,5 ULN e/o co-infezione con epatite B e/o C all'inizio della terapia antiretrovirale è in generale associato ad un maggiore rischio di eventi avversi epatici durante la terapia antiretrovirale, inclusi regimi di trattamento che comprendono nevirapina.

Il sesso femminile e la conta di CD4 elevata all'inizio del trattamento con nevirapina in pazienti naïve al trattamento sono associati ad un maggior rischio di reazioni avverse a livello epatico. Le donne corrono un rischio tre volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare eventi epatici sintomatici, spesso associati a rash cutaneo (5,8 % verso 2,2 %). Pazienti di entrambi i sessi naïve al trattamento, con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4 più elevata all'inizio della terapia con nevirapina, sono esposti a maggior rischio di eventi sintomatici a livello epatico con nevirapina. In un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carica virale plasmatica di HIV-1 rilevabile, pari a 50 copie/ml o superiore, le donne con conta di CD4 > 250 cellule/mm³ presentavano un rischio di reazioni avverse sintomatiche a livello epatico 12 volte superiore rispetto a donne con conta di CD4 < 250 cellule/mm³ (11,0 % verso 0,9 %). Un incremento del rischio è stato osservato in uomini con RNA HIV-1 rilevabile nel plasma e con conta di CD4 > 400 cellule/mm³ (6,3 % verso 1,2 % degli

uomini con conta di CD4 < 400 cellule/mm³). L'incremento del rischio di tossicità correlato alla soglia dei CD4 non è stato osservato in pazienti con carica virale plasmatica non rilevabile (cioè <50 copie/ml).

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

Monitoraggio epatico

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

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

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

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

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

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

Nel caso AST o ALT aumentino a > 5 ULN durante il trattamento, la somministrazione di nevirapina deve essere immediatamente sospesa. Qualora i livelli di AST e ALT tornino ai valori iniziali e se il paziente non ha avuto segni clinici o sintomi di epatite, rash cutaneo, sintomi costituzionali o altri dati indicativi di disfunzione dell'organo, è possibile, valutando caso per caso, riprendere il trattamento con nevirapina, alla dose iniziale di 200 mg/die per 14 giorni seguita dalla dose di 400 mg/die. In questi casi, è richiesto un più frequente monitoraggio epatico. La somministrazione di nevirapina deve essere sospesa definitivamente qualora ricompaiano alterazioni della funzionalità epatica.

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

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia della nevirapina non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti. Nevirapina è controindicata nei pazienti con gravi compromissioni epatiche (Child-Pugh C, vedere paragrafo 4.3).

I risultati di farmacocinetica suggeriscono di somministrare con cautela la nevirapina a pazienti con disfunzione epatica moderata (Child-Pugh B). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia

antiretrovirale. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi farmaci.

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

Altre avvertenze

Profilassi post-esposizione: Epatotossicità grave, inclusa insufficienza epatica che ha richiesto il trapianto, è stata riportata in individui non infetti da HIV che hanno ricevuto dosi multiple di nevirapina in profilassi post-esposizione (PEP), un'indicazione non autorizzata. L'uso della nevirapina nella PEP non è stato valutato in nessuno studio specifico, soprattutto in funzione della durata del trattamento e pertanto tale impiego è decisamente sconsigliato.

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

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

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

Peso e parametri metabolici:

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, nei pazienti trattati con nevirapina si è osservato un aumento di colesterolo-HDL ed un complessivo miglioramento del rapporto colesterolo totale/HDL. Tuttavia, in assenza di studi specifici, l'impatto clinico di questi risultati non è noto. In aggiunta, nevirapina non ha mostrato influenza sul metabolismo del glucosio.

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche

serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un opportuno trattamento. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

I dati disponibili di farmacocinetica suggeriscono che l'uso concomitante di rifampicina e nevirapina non è raccomandato. Inoltre, non è raccomandata la combinazione dei seguenti prodotti con Nevirapina Teva: efavirenz, ketoconazolo, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (in associazione con cobicistat), atazanavir (in associazione con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (se non co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio) (vedere paragrafo 4.5).

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

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene 336 mg di lattosio per dose massima giornaliera raccomandata. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, per esempio galattosemia, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
NRTIs		

Didanosina 100-150 mg BID	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Emtricitabina	Emtricitabina non è un inibitore degli enzimi del CYP 450 umano.	Emtricitabina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Abacavir	Nei microsomi epatici umani abacavir non inibiva le isoforme del citocromo CYP 450.	Abacavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lamivudina 150 mg BID	Non vi sono cambiamenti nella clearance apparente e nel volume di distribuzione della lamivudina, il che suggerisce che non vi sia alcun effetto d'induzione della nevirapina sulla clearance della lamivudina.	Lamivudina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Stavudina 30/40 mg BID	Stavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudina C _{min} ND Stavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: rispetto ai controlli storici, i livelli sembravano immutati.	Stavudina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tenofovir 300 mg QD	I livelli plasmatici di tenofovir sono immutati quando co-somministrato con nevirapina. I livelli plasmatici di nevirapina non sono alterati dalla co-somministrazione di tenofovir.	Tenofovir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Zidovudina 100-200 mg TID	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: la zidovudina non esercita effetti sulla sua farmacocinetica.	Zidovudina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. La granulocitopenia è comunemente associata con zidovudina. Pertanto, pazienti in terapia concomitante con nevirapina e zidovudina, specialmente pazienti pediatriche e pazienti che ricevono dosi più alte di zidovudina o pazienti con scarse riserve midollari, in particolare quelli con HIV in fase avanzata, hanno un aumentato rischio di granulocitopenia. In tali pazienti devono essere attentamente monitorati i

		parametri ematologici.
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)	La co-somministrazione di efavirenz e Nevirapina Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), a causa della tossicità aggiuntiva e della mancanza di benefici in termini di efficacia rispetto a ciascuno dei NNRTI impiegati in monoterapia (per i risultati dello studio 2NN, vedere paragrafo 5.1).
Delavirdina	L'interazione non è stata studiata	La somministrazione concomitante di Nevirapina Teva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina	L'uso concomitante di etravirina con nevirapina può causare un significativo calo delle concentrazioni plasmatiche di etravirina e perdita dell'effetto terapeutico di etravirina.	La somministrazione concomitante di Nevirapina Teva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	L'interazione non è stata studiata	La somministrazione concomitante di Nevirapina Teva con NNRTI non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
PIs		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	Atazanavir/r 300/100 mg: 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) Atazanavir/r 400/100 mg: 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) (confrontato a 300/100 mg senza nevirapina)	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Nevirapina Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

	Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Fosamprenavir 1400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-somministrazione di fosamprenavir e Nevirapina Teva non è raccomandata se fosamprenavir non è associato a ritonavir (vedere paragrafo 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg BID	Pazienti adulti: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 capsule) o 500/125 mg (5 capsule ciascuna da 100/25 mg) due volte al giorno con il cibo è raccomandato in associazione con Nevirapina Teva. Non è richiesto un aggiustamento posologico di Nevirapina Teva quando co-somministrato con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluzione orale) 300/75 mg/m ² BID	Pazienti pediatrici: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Per i bambini, un aumento della dose di lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m ² due volte al giorno con il cibo deve essere considerato quando utilizzato in associazione a Nevirapina Teva, particolarmente per i pazienti in cui si sospetti una ridotta sensibilità a lopinavir/ritonavir.

Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La co-somministrazione di ritonavir non determina alcuna modifica clinicamente rilevante dei livelli plasmatici di nevirapina.	Ritonavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Saquinavir/ritonavir	I limitati dati disponibili con saquinavir capsule di gelatina molle potenziato da ritonavir non suggeriscono alcuna interazione clinicamente rilevante fra saquinavir potenziato da ritonavir e nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmaco-farmaco. I limitati dati disponibili da uno studio di fase IIa in pazienti infetti da HIV hanno mostrato una riduzione clinicamente non significativa pari al 20% della C _{min} di TPV.	Tipranavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'ENTRATA		
Enfuvirtide	In base alla via metabolica non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra enfuvirtide e nevirapina.	Enfuvirtide e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate, non sono attesi effetti.	Maraviroc e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Elvitegravir/cobicistat	Le interazioni non sono state studiate. Cobicistat, un inibitore del citocromo P450 3A, inibisce in modo significativo gli enzimi epatici ed altre vie metaboliche. Pertanto la co-somministrazione probabilmente produrrebbe livelli plasmatici alterati di cobicistat e di Nevirapina Teva.	La co-somministrazione di Nevirapina Teva con elvitegravir in associazione a cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Non sono disponibili dati clinici. In base alla via metabolica di raltegravir non sono attese interazioni.	Raltegravir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIBIOTICI		

Claritromicina 500 mg BID	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolita 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolita 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolita 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 rispetto ai controlli storici.	L'esposizione alla claritromicina è significativamente diminuita, l'esposizione al metabolita 14-OH aumentata. Poiché il metabolita attivo della claritromicina ha un'attività ridotta contro il <i>complesso intracellulare del Mycobacterium avium</i> l'efficacia totale contro il patogeno può essere alterata. Devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina, come l'azitromicina. Si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni epatiche.
Rifabutina 150 o 300 mg QD	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolita 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) È stato riportato un aumento non rilevante della clearance apparente della nevirapina (9%) rispetto ai dati storici.	Non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici medi di rifabutina e nevirapina. Rifabutina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità tra i pazienti, in alcuni pazienti può verificarsi un elevato aumento dell'esposizione alla rifabutina e tali soggetti possono essere a maggior rischio di tossicità della rifabutina. Pertanto la somministrazione concomitante dei due farmaci deve essere effettuata con cautela.
Rifampicina 600 mg QD	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di rifampicina e Nevirapina Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). I medici che utilizzano un regime con Nevirapina Teva e che devono trattare pazienti infetti anche da tubercolosi, possono in alternativa considerare la co-somministrazione di rifabutina.
ANTIFUNGINI		

Fluconazolo 200 mg QD	Fluconazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: esposizione: ↑ 100% rispetto ai dati storici, dove nevirapina era somministrata da sola.	A causa del rischio di un'aumentata esposizione a Nevirapina Teva, occorre cautela in caso di co-somministrazione dei farmaci ed è necessario un attento monitoraggio dei pazienti.
Itraconazolo 200 mg QD	Itraconazolo AUC ↓ 0,39 Itraconazolo C_{min} ↓ 0,13 Itraconazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapina: non è stata riscontrata una differenza significativa nei parametri farmacocinetici di nevirapina.	Deve essere considerato un aumento della dose di itraconazolo in caso di co-somministrazione di questi due agenti.
Ketoconazolo 400 mg QD	Ketoconazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazolo C_{min} ND Ketoconazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici.	La co-somministrazione di ketoconazolo e Nevirapina Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIVIRALI PER L'EPATITE CRONICA B E C		
Adefovir	I risultati degli studi <i>in vitro</i> hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di adefovir (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Adefovir non influenzava nessuna isoforma dei comuni CYP notoriamente coinvolti nel metabolismo umano dei medicinali ed è secreta per via renale. Non è attesa alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa.	Adefovir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Boceprevir	Boceprevir è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La co-somministrazione di boceprevir con medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4/5 potrebbe aumentarne o diminuirne l'esposizione. Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir erano diminuite quando somministrato con un NNRTI con una via metabolica simile a nevirapina. Il risultato clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato in modo diretto.	La co-somministrazione di boceprevir e Nevirapina Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Entecavir	Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). In base alla via metabolica di entecavir, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Entecavir e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Interferoni (interferoni alfa 2a e alfa 2b pegilati)	Gli interferoni non hanno alcun effetto noto sul CYP 3A4 o 2B6. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Gli interferoni e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Ribavirina	I risultati degli studi in vitro hanno mostrato un debole antagonismo nei confronti di nevirapina da parte di ribavirina (vedere paragrafo 5.1), ciò non è stato confermato negli studi clinici e non è attesa una ridotta efficacia. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450, e dagli studi di tossicità non c'è evidenza che ribavirina induca gli enzimi epatici. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Ribavirina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Telaprevir	Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P. Altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. La co-somministrazione di telaprevir e medicinali che inducono il CYP3A e/o la P-gp possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco per telaprevir con nevirapina, tuttavia gli studi di interazione di telaprevir con un NNRTI con una via metabolica simile a nevirapina hanno mostrato livelli ridotti di entrambi. I risultati degli studi DDI di telaprevir con efavirenz indicano che occorre cautela quando telaprevir è co-somministrato con induttori del P450.	Occorre cautela in caso di co-somministrazione di telaprevir con nevirapina. Se co-somministrato con Nevirapina Teva, deve essere considerato un aggiustamento posologico di telaprevir.
Telbivudina	Telbivudina non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). In base alla via metabolica di telbivudina, non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative.	Telbivudina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTIACIDI		

Cimetidina	Cimetidina: non sono stati osservati effetti significativi sui parametri farmacocinetici di cimetidina. Nevirapina C _{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
ANTITROMBOTICI		
Warfarin	L'interazione tra nevirapina e l'agente antitrombotico warfarin è complessa, con la possibilità sia di aumenti che di riduzioni del tempo di coagulazione quando utilizzati in concomitanza.	È giustificato uno stretto controllo dei parametri della coagulazione.
CONTRACCETTIVI		
Medrossiprogesterone acetato-depot (DMPA) 150 mg ogni 3 mesi	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C _{max} ↑ 1,20	La co-somministrazione di nevirapina non altera la soppressione dell'ovulazione da parte di DMPA. DMPA e Nevirapina Teva possono essere co-somministrati senza aggiustamenti posologici.
Etinil estradiolo (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	I contraccettivi ormonali orali non devono essere utilizzati come unico metodo di contraccezione in donne che assumono Nevirapina Teva (vedere paragrafo 4.4). Non sono state stabilite dosi appropriate, in termini di sicurezza ed efficacia, di contraccettivi ormonali diversi da DMPA (sia orali che somministrati per altre vie) in associazione con nevirapina.
Noretindrone (NET) 1,0 mg (QD)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGESICI/OPPIOIDI		
Metadone con dosaggio individuale per paziente	Metadone AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadone C _{min} ND Metadone C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	I pazienti in terapia con metadone, che iniziano il trattamento con Nevirapina Teva, devono essere valutati per l'insorgenza di eventuali sintomi di crisi di astinenza e la dose di metadone deve essere modificata di conseguenza.
PREPARATI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni	I livelli sierici di nevirapina possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati erboristici a base di Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>). Ciò è dovuto all'induzione degli enzimi del metabolismo e/o delle proteine di trasporto del medicinale, causata dall'Erba di S. Giovanni.	Preparazioni erboristiche che contengono l'Erba di S. Giovanni e Nevirapina Teva non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3). Se il paziente sta già prendendo l'Erba di S. Giovanni controllare la nevirapina e se possibile i livelli

		virali e interrompere l'assunzione dell'Erba di S. Giovanni. I livelli di nevirapina possono aumentare interrompendo l'assunzione dell'Erba di S. Giovanni. Il dosaggio di Nevirapina Teva può necessitare di aggiustamenti. L'effetto induttivo può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'Erba di S. Giovanni.
--	--	---

Altre informazioni:

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

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

Gravidanza

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

Allattamento

La nevirapina attraversa rapidamente la placenta ed è si ritrova nel latte materno.

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

Fertilità

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

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

Non sono stati effettuati studi specifici relativi alla capacità di guidare veicoli ed all'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Nevirapina Teva possono sviluppare effetti indesiderati come sensazione di affaticamento. Pertanto, si raccomanda cautela

quando si guida un'auto o si utilizza un macchinario. Se i pazienti manifestano senso di affaticamento, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

La frequenza è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune	granulocitopenia
Non comune	anemia

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Comune	cefalea
--------	---------

Patologie gastrointestinali

Comune	nausea, vomito, dolore addominale, diarrea
--------	--

Patologie epatobiliari

Comune	epatite (inclusa epatotossicità grave e pericolosa per la vita del paziente) (1,9%)
Non comune	ittero
Raro	epatite fulminante (anche fatale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune	eruzione cutanea (12,5%)
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi tossica epidermica (anche fatale) (0,2 %), angioedema, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune	artralgia, mialgia
------------	--------------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune	piressia, affaticamento
--------	-------------------------

Esami diagnostici

Comune	prove di funzionalità epatica anormali (alanina aminotransferasi aumentata; transaminasi aumentate; aspartato aminotransferasi aumentata; gamma-glutamilttransferasi aumentata; enzima epatico aumentato; ipertransaminasemia)
Non comune	fosforo ematico diminuito, pressione arteriosa aumentata

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nello studio 1100.1090, da cui sono pervenuti la maggior parte degli eventi avversi correlati (n=28), nei pazienti trattati con placebo si è riscontrata una maggiore incidenza di episodi di granulocitopenia (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con nevirapina (2,5%).

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

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

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale, il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Cute e tessuti sottocutanei

La più comune tossicità clinica di nevirapina è rappresentata dall'eruzione cutanea, che negli studi controllati si è manifestata nel 12,5% dei pazienti trattati con nevirapina in regime combinato.

Normalmente le eruzioni cutanee sono lievi o moderate: si tratta di eruzioni cutanee eritematose maculo-papulose, associate o meno a prurito, localizzate al tronco, al viso ed alle estremità. Sono state riportate ipersensibilità (reazione anafilattica, angioedema e orticaria). Si possono manifestare eruzioni cutanee isolate o nell'ambito della reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, caratterizzate da eruzioni cutanee associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, in aggiunta a compromissioni viscerali quali, epatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunzione renale.

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

Apparato epato-biliare

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti al sovradosaggio di nevirapina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di nevirapina a seguito dell'assunzione di dosi comprese tra 800 e 6000 mg al giorno fino a 15 giorni. I pazienti hanno accusato edema, eritema nodoso, affaticamento, febbre, cefalea, insonnia, nausea, infiltrati polmonari, eruzioni cutanee, vertigini, vomito, aumento delle transaminasi e diminuzione di peso. Questi effetti cessano con l'interruzione di nevirapina.

Popolazione pediatrica

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC J05AG01.

Meccanismo di azione

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

Attività antivirale *in vitro*

Nevirapina ha mostrato un valore mediano di EC₅₀ (concentrazione che inibisce il 50%) pari a 63 nM contro isolati HIV-1 di gruppo M da clade A, B, C, D, F, G e H e forme circolanti ricombinanti (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF riprodotti in cellule embrionali renali umane 293. In un gruppo di 2.923 isolati clinici HIV-1 soprattutto del sottotipo B, il valore mediano di EC₅₀ era pari a 90 nM. Valori simili di EC₅₀ sono stati ottenuti quando l'attività antivirale di nevirapina è stata misurata in cellule mononucleari di sangue periferico, monociti derivati da macrofagi e linee di cellule linfoblastoidi. Nevirapina non ha attività antivirale in colture cellulari nei confronti di isolati HIV-1 e HIV-2 di gruppi O.

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

Resistenza

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

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

Resistenza crociata

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

Risultati clinici

La nevirapina è stata studiata sia in pazienti non sottoposti a precedenti terapie che in pazienti già sottoposti a trattamento anti-HIV.

Studi in pazienti naïve al trattamento

Studio 2NN

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

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

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

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

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

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

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

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

Studio di follow-up a tre anni per 2NN

È uno studio multicentrico, retrospettivo, che ha confrontato l'efficacia antivirale a 3 anni di nevirapina ed efavirenz in associazione con stavudina e lamivudina dalla settimana 49 alla settimana 144 di trattamento nei pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN.

Ai pazienti che avevano partecipato allo studio 2NN e, alla chiusura dello studio, erano ancora in follow-up attivo presso il centro alla settimana 48, era stato chiesto di partecipare allo studio di follow-up. Gli endpoint primari (percentuale di pazienti con fallimento del trattamento) e secondari dello studio, come anche la terapia di base, erano analoghi a quelli dello studio 2NN originale.

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

Studi in pazienti già trattati in precedenza

Studio NEFA

Lo studio NEFA è uno studio controllato, prospettico, randomizzato, che valutava le opzioni terapeutiche per i pazienti con carica virale non rilevabile che passavano da una terapia con inibitori della proteasi (PI) a nevirapina, efavirenz o abacavir.

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

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

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

L'incidenza globale degli eventi avversi era significativamente più bassa (61 pazienti, o 41%) nel gruppo trattato con abacavir rispetto al gruppo trattato con nevirapina (83 pazienti, o 54%) o quello trattato con efavirenz (89 pazienti, o 57%). Significativamente meno pazienti nel gruppo trattato con abacavir (9 pazienti, o 6%) rispetto al gruppo trattato con nevirapina (26 pazienti, o 17%) o al gruppo trattato con efavirenz (27 pazienti, o 17%) hanno sospeso il medicinale in studio a causa di eventi avversi.

Trasmissione perinatale

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: In seguito a somministrazione orale nei volontari sani e nei pazienti adulti affetti da infezione da HIV-1, la nevirapina viene rapidamente assorbita (> 90%). La biodisponibilità assoluta, determinata in 12 volontari sani adulti in seguito a somministrazione in dose singola, è risultata del 93 ±9% (media ± DS) per le compresse da 50 mg e del 91±8% per la soluzione orale. Entro 4 ore dalla somministrazione di una dose singola di 200 mg è stato ottenuto un picco di concentrazione

plasmatica di $2\pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ ($7,5$ μM). In seguito a somministrazioni ripetute si nota che le concentrazioni di picco aumentano linearmente per dosi comprese tra 200 e 400 mg/die. Dati riportati in letteratura relativi a 20 pazienti affetti da infezione da HIV, trattati con 200 mg di nevirapina due volte al giorno, suggeriscono allo stato stazionario una C_{max} di $5,74$ $\mu\text{g/ml}$ ($5,00$ - $7,44$) e una C_{min} di $3,73$ $\mu\text{g/ml}$ ($3,20$ - $5,08$) con un AUC di $109,0$ $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ ($96,0$ - $143,5$). Altri dati pubblicati sostengono queste conclusioni. L'efficacia a lungo termine sembra essere più probabile in quei pazienti in cui i livelli minimi di nevirapina sono superiori a $3,5$ $\mu\text{g/ml}$.

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

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

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

Popolazioni speciali

Disfunzione renale: la farmacocinetica di una dose singola di nevirapina è stata paragonata in 23 pazienti con compromissione renale sia lieve ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), sia moderata ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min), sia grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), insufficienza renale o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessita dialisi, e 8 pazienti con una funzione renale normale ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). La compromissione renale (lieve, moderata, grave) non ha modificato in maniera significativa la farmacocinetica di nevirapina. Tuttavia, i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) che necessitano di dialisi hanno mostrato una riduzione del 43,5% nell'AUC di nevirapina durante una settimana di trattamento. C'è stato anche un accumulo nel plasma di idrossi-metaboliti di nevirapina. I risultati suggeriscono che integrare la terapia di nevirapina con una dose addizionale di 200 mg di nevirapina in seguito ad ogni trattamento di dialisi aiuterebbe a compensare l'insorgenza degli effetti della dialisi sulla clearance di nevirapina. Diversamente, pazienti con $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min non richiedono un aggiustamento del dosaggio di nevirapina.

Disfunzioni epatiche: è stato condotto uno studio allo steady state che confrontava 46 pazienti affetti da fibrosi epatica, utilizzata come indicatore di compromissione epatica, di grado lieve ($n=17$;

punteggio 1-2 della scala di Ishak), moderato (n=20; punteggio 3-4 della scala di Ishak) o grave (n=9; punteggio 5-6 della scala di Ishak, Child-Pugh A in 8 pazienti, per 1 paziente la scala di Child-Pugh non era applicabile).

I pazienti arruolati nello studio hanno assunto nevirapina 200 mg due volte al giorno per almeno 6 settimane, prima del campionamento farmacocinetico, con una durata mediana della terapia di 3,4 anni. In questo studio la disposizione farmacocinetica della dose multipla di nevirapina e dei cinque metaboliti ossidativi non è risultato alterato.

Tuttavia, circa il 15% di questi pazienti con fibrosi epatica presentava concentrazioni di valle della nevirapina superiori a 9.000 ng/ml (2 volte superiori rispetto al valore di valle medio consueto). I pazienti con compromissione epatica devono essere controllati con attenzione per riscontrare la tossicità indotta dal medicinale.

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

Genere e Anziani

Nello studio internazionale 2NN, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su una popolazione di 1077 pazienti che includevano 391 femmine. Le pazienti mostravano una clearance della nevirapina più bassa del 13,8% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questa differenza non è considerata clinicamente significativa. Poiché né il peso corporeo, né l'indice di massa corporea (BMI) influenzavano la clearance della nevirapina, l'effetto legato al genere non può essere spiegato con la dimensione corporea.

La farmacocinetica della nevirapina nei pazienti adulti infettati da HIV-1 non sembra variare con l'età (intervallo: 19-68 anni) o l'etnia (neri, ispanici, caucasici). La nevirapina non è stata specificamente studiata in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio (come monoidrato)
Povidone K/25
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Biossido di silicio colloidale
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di inizio trattamento

Blister opaco, bianco, di PVC/PE/PVdC – Alluminio o blister di OPA/Alu/PVC – Alluminio. Astucci contenenti 14 compresse (Confezione Calendario).

Confezione di mantenimento

Blister opaco, bianco, di PVC/PE/PVdC – Alluminio o blister di OPA/Alu/PVC – Alluminio. Astucci contenenti 60 o 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/598/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Novembre 2009

Data del rinnovo più recente: 26 Agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Paesi bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Non Applicabile.

ALLEGATO III
ETICHETTE E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nevirapina Teva 200 mg compresse
nevirapina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come anidro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio: (leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
60 compresse
120 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nevirapina Teva 200 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Nevirapina Teva 200 mg compresse
nevirapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto.

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER (CONFEZIONE CALENDARIO)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nevirapina Teva 200 mg compresse
nevirapina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto.

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nevirapina Teva 200 mg compresse nevirapina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Nevirapina Teva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nevirapina Teva
3. Come prendere Nevirapina Teva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nevirapina Teva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Nevirapina Teva e a cosa serve

Nevirapina Teva appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiretrovirali, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Il principio attivo del medicinale è chiamato nevirapina. Nevirapina appartiene a una classe di medicinali anti-

HIV chiamati inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). La trascrittasi inversa è un enzima di cui l'HIV ha bisogno per moltiplicarsi. Nevirapina blocca l'attività della trascrittasi inversa. Bloccando l'attività della trascrittasi inversa, Nevirapina Teva aiuta a controllare l'infezione da HIV-1.

Nevirapina Teva è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di ogni età infetti da virus HIV-1. Deve assumere Nevirapina Teva con altri medicinali antiretrovirali. Il medico le raccomanderà i medicinali più indicati per lei.

Se Nevirapina Teva è stato prescritto per il bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono indirizzate a lui (in questo caso intenda "il bambino" laddove il foglio si riferisca a "lei").

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nevirapina Teva

Non prenda Nevirapina Teva

- se è allergico a nevirapina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha assunto Nevirapina Teva in precedenza e ha dovuto sospendere il trattamento perché ha sofferto di:
 - grave eruzione cutanea
 - eruzione cutanea con altri sintomi, per esempio:
 - febbre
 - vescicole
 - ulcere nella bocca

- infiammazione oculare
- gonfiore facciale
- gonfiore generale
- fiato corto
- dolori muscolari o articolari
- stato di malessere generale
- dolore addominale
- reazioni di ipersensibilità (allergiche)
- infiammazione del fegato (epatite)
- se ha una malattia grave del fegato
- se in passato ha dovuto sospendere il trattamento con Nevirapina Teva per alterazioni della funzionalità del fegato
- se sta assumendo medicine contenenti il rimedio erboristico Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Questa sostanza può impedire a Nevirapina Teva di agire in modo corretto.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nevirapina Teva.

Durante le prime 18 settimane di terapia con Nevirapina Teva, è molto importante che lei e il medico prestiate attenzione alla comparsa di eventuali segni di reazioni che riguardano il fegato o la pelle. Esse possono diventare gravi e perfino pericolose per la vita. Lei è esposto al maggior rischio di tali reazioni durante le prime 6 settimane di trattamento.

Se si verifica una grave eruzione cutanea o ipersensibilità (reazioni allergiche che possono comparire in forma di eruzione) accompagnate da altri effetti indesiderati quali

- febbre,
- vescicole,
- ulcere nella bocca,
- infiammazione oculare,
- gonfiore facciale,
- gonfiore generale,
- respiro corto,
- dolori muscolari o articolari,
- stato di malessere generale,
- o dolore addominale

DEVE INTERROMPERE L'ASSUNZIONE DI NEVIRAPINA TEVA E CONTATTARE IMMEDIATAMENTE il medico, poiché tali reazioni possono essere potenzialmente pericolose per la vita o causare la morte. Se ha avuto solo una lieve eruzione cutanea senza nessun'altra reazione, informi il medico immediatamente, il quale la avviserà se deve sospendere l'assunzione di Nevirapina Teva.

Se insorgono sintomi che indicano danno epatico, quali

- perdita di appetito,
- sensazione di malessere (nausea),
- vomito,
- colorito giallo (ittero),
- dolore addominale

deve sospendere l'assunzione di Nevirapina Teva e deve contattare immediatamente il medico.

Se sviluppa gravi reazioni epatiche, cutanee o di ipersensibilità mentre assume Nevirapina Teva, NON LA DEVE PIÙ ASSUMERE senza aver prima consultato il medico. Deve assumere esclusivamente la dose di Nevirapina Teva prescritta dal medico. Questo è particolarmente importante durante i primi 14 giorni di trattamento (maggiori informazioni in “Come prendere Nevirapina Teva”).

I seguenti pazienti sono a maggior rischio di sviluppare problemi epatici:

- donne
- co-infetti con epatite B o C
- valori anormali dei test di funzionalità epatica
- pazienti mai trattati in precedenza, con conta delle cellule CD4 più alta all'inizio della terapia con Nevirapina Teva (donne con più di 250 cellule/mm³, uomini con più di 400 cellule/mm³)
- pazienti già trattati in precedenza, con carica virale di HIV-1 rilevabile nel sangue e con conta delle cellule CD4 più alta all'inizio della terapia con nevirapina (donne con più di 250 cellule/mm³, uomini con più di 400 cellule/mm³).

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica (malattia che definisce l'AIDS), subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informare il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

In pazienti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione può verificarsi un cambiamento del grasso corporeo. Contatti il medico se nota alterazioni del grasso corporeo (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo, causata dal ridotto afflusso di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave debolezza del sistema immunitario e un più elevato indice di massa corporea possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente ad anche, ginocchia e spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Se sta assumendo in concomitanza nevirapina e zidovudina, informi il medico poiché può avere bisogno di controllare i livelli di globuli bianchi nel sangue.

Non prenda Nevirapina Teva dopo esposizione al virus dell'HIV se non le è stata diagnosticata la malattia e non le è stata prescritta dal medico. Nevirapina Teva non cura l'infezione da HIV. Pertanto può continuare a contrarre infezioni e altre malattie associate all'infezione da HIV. Deve quindi rispettare i controlli del medico durante il trattamento. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Prednisone non deve essere utilizzato per trattare un'eruzione cutanea correlata all'assunzione di Nevirapina Teva.

Se sta assumendo contraccettivi orali (ad esempio "la pillola") od altri metodi ormonali di controllo delle nascite durante il trattamento con Nevirapina Teva, deve utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera (ad esempio un profilattico) per prevenire una gravidanza ed ulteriore trasmissione dell'HIV.

Se è in terapia ormonale sostitutiva post-menopausa, chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Se sta assumendo o le è stata prescritta rifampicina per trattare la tubercolosi, informi il medico prima di assumere questo medicinale con Nevirapina Teva.

Bambini e adolescenti

Nevirapina Teva compresse può essere assunto da:

- bambini di almeno 16 anni
- bambini di età inferiore a 16 anni che:
 - pesano almeno 50 kg
 - o hanno una superficie corporea superiore a 1,25 metri quadrati.

Per i bambini sotto i 16 anni che pesano meno di 50 kg o la cui superficie corporea è inferiore a 1,25 m² sono disponibili altre formulazioni orali contenenti nevirapina, che dovrebbero essere usate se necessario.

Altri medicinali e Nevirapina Teva

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico di tutti i medicinali che assume prima di iniziare il trattamento con Nevirapina Teva. Il medico potrebbe aver bisogno di controllare se le altre medicine continuano ad essere efficaci e potrebbe modificarne il dosaggio. Legga con attenzione il foglio illustrativo degli altri medicinali per l'HIV che sta assumendo in associazione a Nevirapina Teva.

È particolarmente importante che comunichi al medico se sta assumendo o ha recentemente assunto:

- Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, medicinale per il trattamento della depressione)
- rifampicina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- rifabutina (medicinale per il trattamento della tubercolosi)
- macrolidi, ad es. claritromicina (medicinale per il trattamento delle infezioni batteriche)
- fluconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- ketoconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- itraconazolo (medicinale per il trattamento delle infezioni fungine)
- metadone (medicinale per il trattamento delle dipendenze da oppio)
- warfarin (medicinale per la riduzione della coagulazione del sangue)
- contraccettivi ormonali (ad es. la “pillola”)
- atazanavir (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- lopinavir/ritonavir (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- fosamprenavir (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- efavirenz (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- etravirina (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- rilpivirina (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- delavirdina (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- zidovudina (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)
- boceprevir (medicinale per il trattamento dell’epatite C)
- telaprevir (medicinale per il trattamento dell’epatite C)
- elvitegravir/cobicistat (un altro medicinale per il trattamento dell’HIV)

Il medico controllerà con attenzione l’effetto di Nevirapina Teva e di ciascuno di questi medicinali se li sta assumendo in associazione.

Se lei è sottoposto a dialisi renale, il medico prenderà in considerazione un aggiustamento della dose di Nevirapina Teva. Questo perché Nevirapina Teva può essere parzialmente lavata via dal suo sangue mediante la dialisi.

Nevirapina Teva con cibi e bevande

Non ci sono limitazioni circa l’assunzione di Nevirapina Teva con cibi e bevande.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Deve interrompere l’allattamento al seno se sta assumendo Nevirapina Teva. In generale si raccomanda di non allattare al seno in caso di infezione da HIV perché è possibile che il bambino contragga l’infezione da HIV attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante l'utilizzo di Nevirapina Teva può manifestare senso di affaticamento. Sia cauto quando è impegnato in attività quali guidare od utilizzare qualsiasi strumento o macchinario. Se prova un senso di affaticamento deve evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare o utilizzare qualsiasi strumento o macchinario.

Nevirapina Teva contiene lattosio e sodio

Questo medicinale contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Nevirapina Teva

Non deve assumere Nevirapina Teva di sua iniziativa. Deve assumerlo in associazione ad almeno altri due medicinali antiretrovirali. Il medico le prescriverà i medicinali più indicati per lei. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose:

La dose è di una compressa da 200 mg al giorno per i primi 14 giorni di trattamento ("fase di induzione"). Dopo 14 giorni la dose raccomandata è di una compressa da 200 mg due volte al giorno.

È molto importante che assuma una sola compressa al giorno di Nevirapina Teva per i primi 14 giorni ("fase di induzione"). Se manifesta una qualsiasi eruzione cutanea in questo periodo, non aumenti la dose, ma contatti il medico.

La "fase di induzione" di 14 giorni ha dimostrato di ridurre l'incidenza di reazioni cutanee.

Poiché Nevirapina Teva deve sempre essere assunta con altri medicinali antiretrovirali, deve seguire con attenzione anche le istruzioni relative agli altri medicinali che sta assumendo. Esse sono disponibili nei rispettivi fogli illustrativi.

Deve continuare a prendere Nevirapina Teva per il tempo stabilito dal medico.

Come spiegato nel paragrafo "*Avvertenze e precauzioni*", sopra descritto, il medico effettuerà controlli periodici come esami della funzionalità epatica e valuterà la comparsa di effetti indesiderati, come l'eruzione cutanea. A seconda dell'esito, il medico potrà decidere di interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento con Nevirapina Teva. Il suo medico potrà decidere se ricominciare il medicinale con un dosaggio più basso.

Assuma Nevirapina Teva compresse solo per bocca. Non mastichi le compresse. Può prendere Nevirapina Teva con o senza cibo.

Se prende più Nevirapina Teva di quanto deve

Non assuma più Nevirapina Teva di quanto prescritto dal medico e descritto in questo foglio illustrativo. Al momento ci sono poche informazioni sugli effetti del sovradosaggio da Nevirapina Teva.

In caso abbia assunto più Nevirapina Teva della dose prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di prendere Nevirapina Teva

Cerchi di non saltare alcuna dose. Se si accorge entro 8 ore di aver dimenticato una dose, prenda la dose saltata il più presto possibile. Se sono trascorse più di 8 ore, prenda soltanto la dose successiva all'ora prevista.

Se interrompe il trattamento con Nevirapina Teva

Prendendo tutte le dosi nei tempi appropriati:

- aumenta notevolmente l'efficacia dei suoi medicinali antiretrovirali
- diminuisce la possibilità che l'infezione da HIV diventi resistente ai medicinali antiretrovirali che sta assumendo.

È importante continuare ad assumere Nevirapina Teva correttamente, come sopra descritto, a meno che il medico non le chieda di interrompere il trattamento.

Se sospende Nevirapina Teva per più di 7 giorni, il medico le spiegherà come ricominciare i 14 giorni della "fase di induzione" (sopra descritta) prima di ritornare alla dose di due compresse al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e, nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come descritto sopra, in "Avvertenze e precauzioni", i più importanti effetti indesiderati di Nevirapina Teva sono rappresentati da reazioni della pelle gravi e pericolose per la vita e seri danni epatici. Queste reazioni si manifestano principalmente nelle prime 18 settimane di trattamento con Nevirapina Teva. Questo è quindi un periodo importante che richiede uno stretto controllo da parte del medico.

Se nota qualsiasi segno di reazione della pelle informi immediatamente il medico.

Quando si verifica, l'eruzione cutanea è normalmente lieve o moderata. Comunque, in alcuni pazienti, un'eruzione cutanea, che appare come una reazione cutanea con vescicole, può essere grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) e sono stati riportati casi di morte. La maggior parte dei casi, sia come reazioni cutanee gravi sia come reazioni cutanee lievi/moderate, si sono verificati nelle prime sei settimane di trattamento.

Se si verifica un'eruzione cutanea e avverte anche una sensazione di malessere, deve interrompere il trattamento ed andare immediatamente dal suo medico.

Possono verificarsi reazioni da ipersensibilità (allergiche). Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di anafilassi (una grave forma di reazione allergica) con sintomi come:

- eruzione cutanea
- gonfiore del viso
- difficoltà respiratoria (spasmo bronchiale)
- shock anafilattico

Possono anche verificarsi reazioni da ipersensibilità come eruzioni cutanee con altri effetti indesiderati come:

- febbre
- vescicole della pelle
- ulcere nella bocca
- infiammazione degli occhi
- gonfiore del viso
- gonfiore generale
- respiro corto
- dolori muscolari o articolari
- riduzione del numero dei globuli bianchi (granulocitopenia)
- stato di malessere generale
- gravi problemi al fegato o ai reni (insufficienza epatica o renale).

Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea e uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati di reazione da ipersensibilità (allergia). Tali reazioni possono essere pericolose per la vita.

Sono state riportate anomalie della funzionalità epatica con l'uso di Nevirapina Teva. Queste includono alcuni casi di infiammazione del fegato (epatite), che possono essere improvvisi ed intensi (epatite fulminante), ed insufficienza epatica, entrambe potenzialmente fatali.

Consulti il medico se manifesta sintomi clinici che suggeriscono un danno epatico:

- perdita dell'appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- colorito giallo della pelle (ittero)
- dolore addominale.

Gli effetti indesiderati sotto descritti si sono manifestati in pazienti ai quali è stata data nevirapina.

Molto comune (può interessare più di una persona su 10):

- eruzione cutanea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- riduzione del numero di globuli bianchi (granulocitopenia)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- mal di testa
- stato di malessere (nausea)
- vomito
- dolore addominale
- perdita di feci (diarrea)
- infiammazione del fegato (epatite)
- affaticamento
- sentirsi stanco (stanchezza)
- febbre
- test di funzionalità epatica anormali

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

reazione allergica caratterizzata da eruzione cutanea, gonfiore del viso, difficoltà a respirare (spasmo bronchiale) o shock anafilattico
riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
colorito giallo della pelle (ittero)
eruzioni cutanee gravi e pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica)
orticaria
fluidi sotto la pelle (angioedema)
dolore articolare (artralgia)
dolore muscolare (mialgia)
calo dei livelli di fosforo nel sangue
aumento della pressione del sangue

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000):

- infiammazione del fegato improvvisa ed intensa (epatite fulminante)
- reazione da farmaco con sintomi sistemici (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)

Sono stati riportati anche i seguenti effetti quando nevirapina è stata usata in combinazione con altri agenti antiretrovirali:

- diminuito numero di globuli rossi o piastrine
- infiammazione del pancreas
- ridotta o anormale sensibilità della pelle.

Questi casi sono comunemente associati ad altri agenti antiretrovirali e potrebbero verificarsi quando Nevirapina Teva è utilizzata in combinazione con altri agenti; è comunque improbabile che queste alterazioni siano causate dal trattamento con Nevirapina Teva.

Effetti indesiderati aggiuntivi in bambini e adolescenti

Una diminuzione nel numero di globuli bianchi (granulocitopenia) può verificarsi più comunemente nei bambini. Anche la riduzione dei globuli rossi (anemia), che può essere associata alla terapia con nevirapina, è più comunemente osservata nei bambini. Come per le eruzioni cutanee, informi il medico di ogni effetto indesiderato.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nevirapina Teva

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nevirapina Teva

- Il principio attivo è nevirapina. Ogni compressa contiene 200 mg di nevirapina (come nevirapina anidra).
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, povidone K25, carbossimetilamido sodico (tipo A), biossido di silicio colloidale e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Nevirapina Teva e contenuto della confezione

Comprese bianche, ovali, biconvesse. Su un lato è impresso "N", una linea di frattura e "200". Sull'altro lato è incisa una linea di frattura. La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa per renderne più semplice l'ingerimento e non per dividerla in parti uguali.

Nevirapina Teva compresse è fornito in blister, con 14 (Confezione Calendario), 60 o 120 compresse per astuccio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

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

Questo foglio è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato