

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Teva 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg nevirapine (watervrij).

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 168 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ovale, biconvexe tabletten. Eén zijde bevat de inscriptie "N", een breukstreep en "200". De andere zijde bevat een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nevirapine Teva is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen ongeacht de leeftijd (zie rubriek 4.4).

De meeste ervaring met nevirapine is opgedaan in combinatie met nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's). De keuze van een vervolgbehandeling na nevirapine dient gebaseerd te worden op klinische ervaring en resistentie-onderzoek (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nevirapine Teva dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten.

Dosering

Patiënten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen dosering Nevirapine Teva is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door tweemaal daags één tablet van 200 mg, in combinatie met ten minste twee antiretrovirale middelen.

Voor patiënten die moeite hebben met slikken, minder dan 50 kg wegen of van wie het lichaamsoppervlak minder is dan 1,25 m² volgens de formule van Mosteller zijn er andere orale formuleringen die nevirapine bevatten beschikbaar en moeten indien nodig worden gebruikt.

Indien binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname wordt opgemerkt dat een dosis niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in te nemen. Indien een dosis is gemist en er meer dan 8 uur verstreken zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Overwegingen bij het doseren

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag huiduitslag ontwikkelen, dient de dosis Nevirapine Teva pas te worden verhoogd wanneer de huiduitslag verdwenen is. De geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

Patiënten die langer dan 7 dagen hun dosis nevirapine niet innemen, dienen opnieuw te beginnen met het aanbevolen doseringsschema inclusief de 14-daagse gewenningsperiode.

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Nevirapine Teva therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Oudere patiënten

Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met $CL_{cr} \geq 20$ ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2.

Verminderde leverfunctie

Nevirapine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Nevirapine Teva 200 mg tabletten zijn, indien het hierboven beschreven doseringsschema wordt gevolgd, geschikt voor grotere kinderen, met name adolescenten, jonger dan 16 jaar die meer dan 50 kg wegen of van wie het lichaamsoppervlak groter is dan 1,25 m² volgens de formule van Mosteller.

Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden ingenomen met vloeistof en niet te worden verpulverd of gekauwd. Nevirapine Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de behandeling definitief gestaakt moest worden vanwege ernstige rash, rash gepaard gaande met constitutionele symptomen, overgevoeligheidsreacties, of klinische hepatitis door nevirapine gebruik.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) of uitgangswaarden van ASAT of ALAT hoger dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden, totdat de normaalwaarden van ASAT/ALAT zijn gestabiliseerd tot onder 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde tijdens voorgaande nevirapine behandeling, en waarbij opnieuw leverfunctieafwijkingen optraden kort na herhaalde toediening van nevirapine (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, vanwege de kans op verlaagde plasmaconcentraties en afname van het klinische effect van nevirapine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nevirapine Teva dient alleen te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1).

Nevirapine Teva dient niet gebruikt te worden als enig actief antiretroviraal middel omdat monotherapie met ieder antiretroviraal middel heeft laten zien dat dit resulteert in virale resistentie.

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode, die een nauwkeurige controle van de patiënten vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van Stevens-Johnson syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op leveraandoeningen en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Het risico op leveraandoeningen blijft echter ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere uitgangswaarden van CD4 cellaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (>250 cellen/ mm^3 bij volwassen vrouwen en >400 cellen/ mm^3 bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op leveraandoeningen met een detecteerbaar plasma HIV-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml, bij start van de behandeling. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4 uitgangswaarde groter dan 250 cellen/ mm^3 of volwassen mannen met een uitgangswaarde groter dan 400 cellen/ mm^3 die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

In sommige gevallen trad progressie van de leveraandoening op, ondanks het staken van de therapie. Patiënten die klachten of symptomen van hepatitis, ernstige huidreactie of overgevoeligheidsreacties ontwikkelen, dienen te stoppen met nevirapine en direct medisch advies in te winnen. Nevirapine mag niet opnieuw worden opgestart na ernstige lever-, huid- of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3).

Men dient zich strikt aan het doseeradvies te houden, met name de 14-daagse gewenningsperiode (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende waaronder fatale huidreacties opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hieronder waren gevallen van het Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gecontroleerd. Dit geldt ook als zich een geïsoleerde rash voordoet.

Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige rash of een rash gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn, of algehele malaise) inclusief Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse. Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie) zie rubriek 4.4.

De toediening van Nevirapine Teva boven de aanbevolen dosering kan de frequentie en ernst van huidreacties, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, verhogen.

Bij patiënten die huid- en/of leverreacties geassocieerd met het gebruik van nevirapine ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag) gedurende de eerste 14 dagen van de nevirapinebehandeling vermindert de incidentie van nevirapine-geassocieerde rash niet, en kan zelfs in verband worden gebracht met een toename van de incidentie en ernst van de rash gedurende de eerste 6 weken van de nevirapinetherapie.

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag gedurende de gewenningsperiode en een grote vertraging tussen de aanvang van de eerste symptomen en het raadplegen van de arts. Vrouwen blijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van rash dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine rash is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van rash en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine geassocieerde rashes treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van rash. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat een verhoging van de dosering niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van rash gedurende de gewenningsperiode van twee weken, totdat de rash verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, hierna moet een alternatieve behandeling worden gezocht vanwege het mogelijk risico op het ontstaan van resistentie als gevolg van onderdosering.

Patiënten die last hebben van ernstige rash of rash gepaard gaande met constitutionele symptomen zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn of algehele malaise, dienen het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk medisch advies in te winnen. Bij deze patiënten dient nevirapine niet opnieuw te worden gestart.

Als patiënten een vermoedelijk met nevirapine geassocieerde rash vertonen, dienen leverfuncties bepaald te worden. Patiënten met gemiddelde tot ernstige verhoging (ASAT of ALAT hoger dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dienen definitief te stoppen met nevirapine.

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, gekarakteriseerd door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, arthralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie, moet nevirapine definitief worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3).

Hepatische reacties

Bij patiënten die worden behandeld met nevirapine is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling is een cruciale periode die nauwkeurige controle vereist. Het risico op hepatische reacties is het grootst gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft na deze periode risico bestaan; regelmatige controle dient gecontinueerd te worden gedurende de behandeling.

Bij patiënten die huid- en/of leverreacties geassocieerd met het gebruik van nevirapine ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen.

Verhoogde ASAT of ALAT spiegels groter dan 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarden en/of bijkomende infectie met hepatitis B en/of C bij aanvang van de antiretrovirale therapie wordt geassocieerd met een hoger risico op hepatische bijwerkingen gedurende antiretrovirale behandeling in het algemeen, inclusief nevirapine-bevattende therapieën.

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4 waarden bij aanvang van de nevirapine behandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. Vrouwen hebben een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en hogere CD4 waarden bij aanvang van de

nevirapinetherapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. In een retrospectieve analyse die voornamelijk betrekking had op patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4 waarden > 250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4 waarden < 250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met HIV-1 RNA in het plasma en CD4 waarden > 400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4 waarden < 400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4 drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat hepatische reacties een belangrijk toxisch effect van nevirapine is, dat een nauwkeurige controle vereist gedurende de eerste 18 weken. De patiënten dienen erop gewezen te worden dat zij bij het optreden van symptomen die wijzen op hepatitis, stoppen met nevirapine en direct medisch advies inwinnen, inclusief leverfunctietesten.

Leverfunctie controle

Klinisch-chemisch onderzoek, waaronder leverfunctietesten, dient uitgevoerd te worden voordat met nevirapine gestart wordt en daarna op gezette tijden tijdens de behandeling.

Afwijkingen in de leverfunctietesten, waarvan sommige in de eerste weken van de behandeling, zijn gemeld tijdens gebruik van nevirapine.

Asymptomatische verhogingen van leverenzymen zijn regelmatig beschreven en zijn niet noodzakelijkerwijs een contra-indicatie voor het gebruik van nevirapine. Asymptomatische GGT verhogingen zijn geen reden om de behandeling te stoppen.

Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

Indien ASAT of ALAT groter is dan 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde voor of tijdens de behandeling, dient de leverfunctie frequenter gecontroleerd te worden tijdens regelmatig klinisch bezoek. Nevirapine mag niet toegediend worden aan patiënten met een ASAT of ALAT voor aanvang van de behandeling groter dan 5 maal de bovengrens; de normaalwaarden van ASAT/ALAT dienen eerst te stabiliseren tot onder 5 maal de bovengrens (zie rubriek 4.3).

Artsen en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen die kunnen wijzen op hepatitis, zoals anorexia, misselijkheid, geelzucht, bilirubinurie, acholische ontlasting, hepatomegalie of een pijnlijke lever. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden direct medische hulp in te roepen als deze verschijnselen zich voordoen.

Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, rash, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosering van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctieafwijkingen terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt.

Wanneer klinische hepatitis ontstaat, gekarakteriseerd door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige leverfunctietest-afwijkingen (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt. Nevirapine mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten bij wie definitief staken van de behandeling noodzakelijk was vanwege klinische hepatitis door nevirapine.

Leveraandoeningen

De veiligheid en werkzaamheid van nevirapine is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Nevirapine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hepatische leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt toegediend aan patiënten met matige leverdysfunctie (Child-Pugh B). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische actieve hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Overige waarschuwingen

Post-exposure-profylaxe: Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen waarvoor transplantatie was vereist, is gemeld bij niet-HIV-geïnfecteerde personen die met nevirapine werden behandeld tijdens post-exposure-profylaxe (PEP), een niet-geregistreerde toepassing. Het gebruik van nevirapine voor PEP, en in het bijzonder de behandelingsduur, is niet onderzocht en wordt daarom sterk afgeraden.

Combinatietherapie met nevirapine geneest een HIV-1-infectie niet; patiënten kunnen last blijven houden van de ziektesymptomen die in verband staan met een gevorderde HIV-1-infectie, waaronder opportunistische infecties.

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Hormonale methoden voor geboortebeperking, uitgezonderd depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA), mogen niet als het enige anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die Nevirapine Teva gebruiken, aangezien door nevirapine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen afnemen. Daarom, en om het risico van HIV-transmissie te reduceren, worden barrière-

voorbehoedsmiddelen (b.v. condooms) aangeraden. Wanneer postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

Gewicht en metabole parameters:

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

In klinische onderzoeken is het gebruik van nevirapine geassocieerd met een verhoging van HDL-cholesterol en een algehele verbetering van de ratio tussen totaal en HDL-cholesterol. Echter, bij gebrek aan specifieke onderzoeken is de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend. Daarnaast heeft nevirapine niet laten zien dat het glucosestoornissen veroorzaakt.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is. Bovendien wordt gelijktijdig gebruik van de volgende middelen met Nevirapine Teva niet aanbevolen: efavirenz, ketoconazol, delavirdine, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (in combinatie met cobicistat), atazanavir (in combinatie met ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (indien niet gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat per maximale aanbevolen dagelijkse dosering 336 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, bijv. galactosemie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nevirapine induceert CYP3A en mogelijk CYP2B6, waarbij de maximale inductie 2 - 4 weken na aanvang van de 'multiple-dose'-therapie optreedt.

De plasmaspiegels van middelen die door CYP3A en/of CYP2B6 worden gemetaboliseerd kunnen verlaagd zijn als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische effectiviteit van door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen dient dan ook nauwkeurig in de gaten te worden gehouden wanneer deze samen met nevirapine worden gegeven.

De absorptie van nevirapine wordt niet beïnvloed door voedsel, antacida of geneesmiddelen die een alkalische buffer bevatten.

De gegevens over interacties zijn weergegeven als gemiddelde met een 90% betrouwbaarheidsinterval (90% CI), als deze data beschikbaar waren. NV = niet vastgesteld, ↑ = toegenomen, ↓ = afgenomen, ↔ = geen effect.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIE MIDDELEN		
Antiretrovirale middelen		
NRTI's		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Nevirapine Teva en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Nevirapine Teva en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met stavudine.

Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.
Zidovudine 100 - 200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C_{min} NV Zidovudine C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met zidovudine Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd..
NNRTI's		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	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)	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en Nevirapine Teva tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 voor resultaten van de 2NN studie).
Delavirdine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Nevirapine Teva en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Nevirapine Teva en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Nevirapine Teva en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
PI's		

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r Cmax ↔ 1,02 (0,85–1,24) (vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine Cmin ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapine Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Nevirapine Teva gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Nevirapine Teva te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Bij combinatie met Nevirapine Teva wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van Nevirapine Teva aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Nevirapine Teva wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir Cmin zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine Teva wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Nevirapine Teva.
Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc Cmin NV Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met Nevirapine Teva.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Nevirapine Teva zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Nevirapine Teva met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met Nevirapine Teva.
ANTIBIOTICA		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	Claritromycine AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromycine Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromycine Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC ↑ 1,26 Nevirapine Cmin ↑ 1,28 Nevirapine Cmax ↑ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium aviumintracellulair complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	Er is geen significant effect op rifabutine en nevirapine gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en Nevirapine Teva gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine Cmin NV Rifampicine Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine Cmin ↓ 0,32 Nevirapine Cmax ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	Combinatie van Nevirapine Teva en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een Nevirapine Teva -bevattende HIV therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		

Fluconazol 200 mg eenmaal daags	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Nevirapine Teva is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol Cmin ↓ 0,13 Itraconazol Cmax ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol Cmin NV Ketoconazol Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Nevirapine Teva dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i>-onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Nevirapine Teva kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Boceprevir	Boceprevir wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Gelijktijdige toediening van boceprevir en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen kunnen de blootstelling doen af- of toenemen. Plasmadalspiegels van boceprevir namen af bij gelijktijdige toediening met een NNRTI met een vergelijkbare metabole route als van nevirapine. Het klinische resultaat van de waargenomen afname van boceprevir dalspiegels is niet direct geëvalueerd.	Gelijktijdige toediening van boceprevir en Nevirapine Teva wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Nevirapine Teva kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Nevirapine Teva kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Nevirapine Teva kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Telaprevir	Telaprevir wordt in de lever omgezet door CYP3A. Het is een P-gp-substraat. Andere enzymen kunnen betrokken zijn bij het metabolisme. Gelijktijdige toediening van telaprevir en geneesmiddelen die CYP3A en/of P-gp induceren, kunnen de plasmaspiegel van telaprevir doen afnemen. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen telaprevir en nevirapine. Echter, interactiestudies van telaprevir en NNRTI's met vergelijkbare metabole routes als van nevirapine toonden verlaagde spiegels aan van beide stoffen. Resultaten van interactiestudies van telaprevir en efavirenz geven aan dat voorzichtigheid geboden is bij gelijktijdige toediening van telaprevir en CYP450-inductoren.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van telaprevir en Nevirapine Teva. Indien gekozen wordt voor gelijktijdige toediening met Nevirapine Teva, dient een dosisaanpassing van telaprevir overwogen te worden.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Nevirapine Teva kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine C _{min} ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met Nevirapine Teva
ANTITROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.
ANTICONCEPTIVA		
Depot-medroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C _{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van nevirapine veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en Nevirapine Teva gelijktijdig worden toegediend.

Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE Cmin NV EE Cmax ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Nevirapine Teva gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET Cmin NV NET Cmax ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon Cmin NV Methadon Cmax ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Nevirapine Teva therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosis te worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint- janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddel en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sintjanskruid bevatten dienen niet met Nevirapine Teva te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint- janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Nevirapine Teva moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

Nevirapinemetabolieten: studies in humane lever-microsomen toonden aan dat de vorming van gehydroxyleerde nevirapine metabolieten niet beïnvloed werd door de aanwezigheid van dapson, rifabutine, rifampicine en trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol en erythromycine remden de vorming van deze metabolieten significant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen naast een oraal anticonceptivum aanvullende anticonceptie te gebruiken, omdat nevirapine de plasmaconcentratie van orale anticonceptiva kan verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Tot op heden zijn geen

andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er is geen waarneembare teratogeniciteit gevonden tijdens reproductie-onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen. Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien hepatotoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4 waarde boven 250 cellen/mm³ en detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient dit in overweging te worden genomen bij de therapeutische beslissing (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van HIV-1 in plasma) en een CD4 waarde van meer dan 250 cellen/mm³ hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

Nevirapine passeert de placenta gemakkelijk en is teruggevonden in de moedermelk.

Aanbevolen wordt dat moeders met een HIV-infectie geen borstvoeding geven aan hun kinderen, om het risico van postnatale transmissie van HIV te vermijden en dat moeders moeten stoppen met het geven van borstvoeding wanneer zij nevirapine gebruiken.

Vruchtbaarheid

In reproductie-toxicologie-onderzoeken werden bij ratten aanwijzingen gevonden voor een verstoring van de fertiliteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij bijwerkingen, zoals vermoeidheid, kunnen ervaren tijdens de behandeling met Nevirapine Teva. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de nevirapine behandeling in al het klinisch geneesmiddelenonderzoek, waren rash, allergische reacties, hepatitis, afwijkende leverfunctietesten, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en myalgie.

Postmarketing surveillance laat zien dat de meest ernstige bijwerkingen van nevirapine zijn: het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekarakteriseerd door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, arthralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van nevirapine, zijn gemeld. De geschatte frequenties zijn gebaseerd op gepoolde data van klinische studies en betreffen bijwerkingen die nevirapine-gerelateerd worden beschouwd.

De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bloed en lymfestelselaandoeningen

Vaak granulocytopenie
Soms anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)
Soms anafylactische reactie
Zelden geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,9%)
Soms geelzucht
Zelden snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid of onderhuidaandoeningen

Zeer vaak uitslag (12,5%)
Soms Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%),
 angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak pyrexie, vermoeidheid

Onderzoeken

Vaak afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie)
Soms bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

In studie 1100.1090, waaruit het merendeel van de meldingen afkomstig is (n=28), hadden patiënten die placebo kregen een hogere incidentie van gevallen van granulocytopenie (3,3%) dan patiënten die nevirapine kregen (2,5%).

Anafylactische reactie is gemeld tijdens postmarketinggebruik en is niet waargenomen tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. De frequentie-indeling werd geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 2718).

Verlaagde bloedfosfor en verhoogde bloeddruk zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij gelijktijdig gebruik van tenofovir/emtricitabine.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld wanneer nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale middelen werd gebruikt: pancreatitis, perifere neuropathie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen worden over het algemeen in verband gebracht met de andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen;

het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapinebehandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalensyndroom gemeld.

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Huid en subcutane weefsels

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag (rash). Aan nevirapine toe te schrijven huiduitslag treedt op bij 12,5% van de patiënten behandeld met combinatietherapie in gecontroleerde onderzoeken.

De rash bestaat gewoonlijk uit milde tot matig-ernstige, maculopapuleuze, erythemateuze huiduitslag, met of zonder jeuk, op de romp, het gezicht en de armen en benen. Overgevoeligheid (anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld. Rashes zijn geïsoleerd of treden op bij een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt door huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen als koorts, arthralgie, myalgie en lymfadenopathie plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie.

Ernstige en levensbedreigende huidreacties bij patiënten die met nevirapine werden behandeld, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn voorgekomen. Er zijn fatale gevallen van SJS, TEN en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gemeld. Het merendeel van de ernstige vormen van rash trad op in de eerste 6 weken van de behandeling; enkele patiënten met ernstige rash moesten in het ziekenhuis opgenomen worden waarvan één patiënt een chirurgische ingreep moest ondergaan (zie rubriek 4.4).

Lever en galblaas

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT, totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste voorspeller voor ernstige bijwerkingen van de lever was verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Klinisch onderzoek bij totaal 361 kinderen, van wie de meeste een combinatiebehandeling met zidovudine of/en stavudine kregen, laten zien, dat de meest frequent gerapporteerde, aan nevirapine gerelateerde bijwerkingen dezelfde zijn als waargenomen bij volwassenen. Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien. In een open-label klinische studie (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5/37 (13,5%) van de patiënten. In ACTG 245, een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5/305 (1,6%). Op zichzelf staande gevallen van het Stevens-Johnson syndroom of het Stevens-Johnson/toxische epidermale necrolyse transitie syndroom zijn bij deze populatie gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van nevirapine met doseringen van 800 tot 6000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonaire infiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

Er is een geval gemeld van ruime onbedoelde overdosering bij een pasgeborene. De binnengekregen dosis bedroeg 40 keer de aanbevolen dosis van 2 mg/kg/dag. Er werd lichte geïsoleerde neutropenie en hyperlactatemie waargenomen; binnen een week verdwenen deze vanzelf, zonder enige klinische complicaties. Een jaar later verliep de ontwikkeling van het betreffende kind nog steeds normaal.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik (non nucleoside reverse transcriptase remmers), ATC-code: J05AG01

Werkingsmechanisme

Nevirapine is een NNRTI van HIV-1. Nevirapine is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reverse transcriptase, maar het heeft geen remmend effect van biologische betekenis op HIV-2 reverse transcriptase of op eukaryotische DNA-polymerases α , β , γ , of δ .

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een mediane EC50-waarde (50% remmingsconcentratie) van 63-nM tegen een panel van groep M HIV-1-isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG en CRF12_BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een panel van 2923 klinische, voornamelijk subtype B HIV-1, isolaten was de gemiddelde EC50-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC50-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O HIV-1 of HIV-2.

Nevirapine in combinatie met efavirenz liet een sterke antagonistische anti-HIV-1 activiteit zien *in vitro* (zie rubriek 4.5) en was additief tot antagonistisch in combinatie met de proteaseremmer ritonavir of de fusieremmer enfuvirtide. Nevirapine liet een additieve tot synergistische anti-HIV-1 activiteit zien in combinatie met de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir en tipranavir, en de NRTI's abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir en zidovudine. De anti-HIV-1 activiteit van nevirapine werd *in vitro* geantagoneerd door het anti-HBV geneesmiddel adefovir en door het anti-HCV geneesmiddel ribavirine.

Resistentie

HIV-1-isolaten met een verminderde (100-250-voudige) gevoeligheid voor nevirapine overleven in celcultuur. Genotypische analyse toonde Y181C en/of V106A mutaties aan in het HIV-1 RT gen, afhankelijk van de virusstam en de gebruikte cellijn. De tijdsduur voor het ontstaan van nevirapine resistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine bevatte in combinatie met verschillende andere NNRTI's.

Genotypische analyse van isolaten van antiretrovirale therapie-naïeve patiënten, bij wie virologisch falen optrad (n=71), die éénmaal daags nevirapine kregen (n=25) of tweemaal daags (n=46) in combinatie met lamivudine en stavudine gedurende 48 weken, liet zien dat isolaten van respectievelijk 8/25 en 23/46 patiënten één of meer van de volgende NNRTI's resistentie-geassocieerde mutaties bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

Kruisresistentie

In vitro is het snel ontstaan van HIV-stammen die kruisresistentie vertoonden ten opzichte van NNRTI's waargenomen. Kruisresistentie tegen delavirdine en efavirenz wordt verwacht na virologisch falen met nevirapine. Afhankelijk van de resultaten van de resistentietest, zou vervolgens een etravirine bevattende kuur kunnen worden gebruikt. Kruisresistentie tussen nevirapine en HIV PI's, HIV integrase remmers of HIV entreeremmers is onwaarschijnlijk omdat de enzymen, waartegen de therapieën zijn gericht, verschillend zijn. Evenzo is de kans op kruisresistentie tussen nevirapine en NRTI's klein omdat de moleculen verschillende bindingsplaatsen hebben op de reverse transcriptase.

Klinische uitkomsten

Nevirapine is onderzocht bij zowel therapie-naïeve patiënten als bij eerder behandelde patiënten.

Studies bij therapie-naïeve patiënten

2NN studie

De 'double non-nucleoside' (2NN) studie was een gerandomiseerde, open-label, multicentrum, prospectieve studie waarin de NNRTI's nevirapine en efavirenz apart en in combinatie met elkaar werden vergeleken.

1216 antiretrovirale therapie-naïeve patiënten met plasma HIV-1 RNA > 5000 kopieën/ml als uitgangswaarde kregen éénmaal daags 400 mg nevirapine, tweemaal daags 200 mg nevirapine, éénmaal daags 600 mg efavirenz of éénmaal daags 400 mg nevirapine en 800 mg efavirenz, plus stavudine en lamivudine gedurende 48 weken.

Het primaire eindpunt, falende behandeling, was gedefinieerd als minder dan 1 log₁₀ afname in plasma HIV-1 RNA tijdens de eerste 12 weken, of twee opeenvolgende metingen van meer dan 50 kopieën/ml vanaf week 24, of ziekteprogressie.

De mediane leeftijd was 34 jaar en bijna 64% van de patiënten was van het mannelijke geslacht, het mediane aantal CD4 cellen was respectievelijk 170 en 190 cellen per mm³ in de groep die tweemaal daags nevirapine kreeg en de groepen die efavirenz kregen. Er waren geen significante verschillen qua demografie en uitgangswaarden tussen de behandelgroepen.

De vooraf vastgelegde primaire vergelijking van de werkzaamheid was tussen de groep die tweemaal daags met nevirapine werd behandeld en de groep die met efavirenz werd behandeld.

Tweemaal daags nevirapine en efavirenz verschilden niet significant (p = 0,091) qua werkzaamheid bepaald door falende behandeling, of een onderdeel van de falende behandeling, waaronder virologisch falen.

Gelijktijdig gebruik van nevirapine (400 mg) met efavirenz (800 mg) werd in verband gebracht met de hoogste frequentie van klinische bijwerkingen en het hoogste aantal falende behandelingen (53,1%). Omdat een regime van nevirapine plus efavirenz geen additionele werkzaamheid had en meer bijwerkingen veroorzaakte dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, wordt een dergelijk regime niet aanbevolen.

Twintig procent van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen toegewezen en 18% van de patiënten die efavirenz kregen toegewezen hadden tenminste één klasse 3 of 4 klinische bijwerking. Klinische hepatitis kwam als klinische bijwerking voor bij 10 (2,6%) van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen en bij 2 (0,5%) van de patiënten die efavirenz kregen. Het percentage patiënten met tenminste één klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit was 8,3% in de tweemaal daags nevirapine groep en 4,5% in de efavirenz groep. Van de patiënten met klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit, was het percentage met een hepatitis B of hepatitis C coïnfectie 6,7% en 20% in de tweemaal daags nevirapine groep, 5,6% en 11,1% in de efavirenz groep.

2NN drie-jarige follow-up studie

Dit is een retrospectieve multicentre studie waarin de antivirale werkzaamheid over een periode van 3 jaar van nevirapine en efavirenz in combinatie met stavudine en lamivudine in 2NN patiënten van week 49 tot week 144 werd vergeleken. Patiënten die deelnamen aan de 2NN studie en die actief deelnamen aan de follow-up toen in week 48 de studie werd gesloten en die nog steeds werden behandeld in de onderzoekskliniek, werden gevraagd deel te nemen aan deze studie. Primaire eindpunten van de studie (percentage patiënten met falende behandeling) en secundaire eindpunten van de studie alsmede backbone therapie waren hetzelfde als in de originele 2NN studie.

In deze studie werd een blijvende respons op nevirapine gedurende tenminste 3 jaar gedocumenteerd. Equivalentie binnen een marge van 10% werd aangetoond tussen behandeling met tweemaal daags 200 mg nevirapine en efavirenz gelet op falende behandeling. Zowel het primaire ($p = 0,92$) als het secundaire eindpunt vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen efavirenz en tweemaal daags 200 mg nevirapine.

Studies in eerder behandelde patiënten

NEFA studie

De NEFA studie was een gecontroleerde prospectieve gerandomiseerde studie waarin de behandelmogelijkheden werden geëvalueerd voor patiënten die overgingen van een behandeling gebaseerd op een proteaseremmer (PI) met een ondetecteerbare virale load, naar een regime met nevirapine, efavirenz of abacavir.

In de studie werden willekeurig 460 volwassenen, die twee nucleoside reverse-transcriptase remmers namen en tenminste één PI en van wie de plasma HIV-1-RNA-waarden minimaal de zes voorafgaande maanden lager waren dan 200 c/ml, aangewezen om over te gaan van de PI naar nevirapine (155 patiënten), efavirenz (156 patiënten), of abacavir (149 patiënten).

Het primaire eindpunt van de studie was dood, progressie naar acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), of een verhoging van de HIV-1-RNA-waarden tot 200 kopieën of meer per milliliter.

Na 12 maanden waren de Kaplan-Meier schattingen van de waarschijnlijkheid dat het eindpunt werd bereikt 10% in de nevirapine groep, 6% in de efavirenz groep en 13% in de abacavir groep ($p = 0,10$ volgens een intention-to-treat analyse).

De globale incidentie van bijwerkingen was significant lager (61 patiënten, of 41%) in de abacavir groep dan in de nevirapine groep (83 patiënten, of 54%) of de efavirenz groep (89 patiënten, of 57%). Significant minder patiënten stopten met het innemen van de medicatie in verband met bijwerkingen in de abacavir groep (9 patiënten, of 6%) dan in de nevirapine groep (26 patiënten, of 17%) of in de efavirenz groep (27 patiënten, of 17%).

Perinatale transmissie

Talrijke studies zijn verricht met nevirapine op het gebied van perinatale transmissie, waarvan HIVNET 012 de belangrijkste is. Dit onderzoek toonde een significante afname in transmissie aan bij een enkelvoudige dosis nevirapine (13,1 % (n = 310) bij de nevirapinegroep, tegen 25,1 % (n = 308) bij de ultrakorte zidovudinegroep (p = 0,00063)). Monotherapie met nevirapine is in relatie gebracht met de ontwikkeling van NNRTI-resistentie. Een enkelvoudige dosis nevirapine bij moeders of zuigelingen kan leiden tot een verminderde werkzaamheid indien bij deze patiënten binnen 6 maanden een hiv-behandelingsregime met nevirapine wordt ingesteld. Combinatie van andere antiretrovirale middelen met een enkelvoudige dosis nevirapine verzwakt de ontwikkeling van nevirapineresistentie. Indien andere antiretrovirale geneesmiddelen voorhanden zijn, dient het dosisregime van een enkelvoudige dosis nevirapine gecombineerd te worden met aanvullende effectieve antiretrovirale geneesmiddelen (zoals aanbevolen in internationaal erkende richtlijnen).

De klinische relevantie van deze gegevens in Europese populaties is niet vastgesteld. Verder kan, wanneer nevirapine in een enkelvoudige dosis wordt gebruikt ter preventie van de verticale transmissie van HIV-1-infecties, het risico van hepatotoxiciteit bij moeder en kind niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48-weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Nevirapine wordt gemakkelijk geabsorbeerd (> 90%) na orale toediening, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij volwassenen met een HIV-1-infectie. De absolute biologische beschikbaarheid bij 12 gezonde volwassenen na toediening van één dosis bedroeg $93 \pm 9\%$ (gemiddelde $\pm$ SD) voor een tablet van 50 mg en $91 \pm 8\%$ voor een orale oplossing. Maximale plasma-nevirapineconcentraties van $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (7,5 μM) werden 4 uur na een enkele dosis van 200 mg bereikt. Na meerdere doses, blijken nevirapine piekconcentraties lineair toe te nemen in de dosISRANGE van 200 tot 400 mg/dag. Literatuurgegevens van 20 HIV-geïnfecteerde patiënten duiden op steady-state C_{max} van 5,74 $\mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) en een C_{min} van 3,73 $\mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) met een AUC van 109,0 h* $\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) bij patiënten die 200 mg nevirapine tweemaal daags innemen. Overige gepubliceerde data ondersteunen deze conclusies. Langere termijn effectiviteit blijkt het meest waarschijnlijk bij patiënten van wie de nevirapine dalspiegels boven de 3,5 $\mu\text{g/ml}$ liggen.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht (n = 6) bedroegen 45% ($\pm$ 5%) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie: *In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine uitgebreid gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretieonderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state

waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ¹⁴C-nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1\%$), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5\%$). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel ($< 5\%$) van de radioactiviteit in de urine ($< 3\%$ van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

Nevirapine heeft een inducerende werking op hepatische cytochroom-P450 metabolische enzymen. De farmacokinetiek van zelfinductie wordt gekenmerkt door een ongeveer 1,5- tot 2-voudige toename van de schijnbare orale klaring van nevirapine wanneer de behandeling voortgezet wordt van één enkele dosis naar twee tot vier weken lang toediening van 200-400 mg/dag. Zelfinductie resulteert ook in een overeenkomstige afname in de halfwaardetijd van nevirapine in plasma van ongeveer 45 uur (enkele dosis) tot ongeveer 25-30 uur na meervoudige dosering van 200-400 mg/dag.

Speciale groepen:

Renale dysfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) of ernstige renale dysfunctie ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5% afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxymetabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapine behandeling met een extra dosering van 200 mg nevirapine na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ is daarentegen geen aanpassing van de nevirapine dosering noodzakelijk.

Leverdysfunctie: Er is een onderzoek bij steady state uitgevoerd, waarin 46 patiënten met milde (n=17; Ishak Score 1-2), matige (n=20; Ishak Score 3-4), of ernstige (n=9; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A bij 8 patiënten, voor 1 Child-Pugh score niet van toepassing) leverfibrose als een maat voor leverinsufficiëntie werden vergeleken.

De patiënten in het onderzoek kregen antiretrovirale therapie bestaande uit nevirapine 200 mg tweemaal daags gedurende tenminste 6 weken voor de farmacokinetische bepalingen, met een mediane duur van de therapie van 3,4 jaar. De meervoudige doses farmacokinetiek van nevirapine en de vijf oxidatieve metabolieten werd niet gewijzigd.

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dalspiegels boven 9000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg nevirapine bij HIV-negatieve patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, n=6 ; Child-Pugh B, n=4) is onderzocht, werd bij een Child-Pugh B patiënt met ascites een significante toename in de AUC van nevirapine gezien. Dit suggereert dat patiënten met een verslechterende leverfunctie en ascites risico hebben op een ophoping van nevirapine in de systemische circulatie. Omdat nevirapine zijn eigen metabolisme induceert bij meervoudige doses, kan het zijn dat dit enkelvoudige dosis onderzoek niet de invloed reflecteert van leverinsufficiëntie op meervoudige doses farmacokinetiek (zie rubriek 4.4).

Geslacht en ouderen

In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring. De farmacokinetiek van nevirapine in HIV-1 geïnfecteerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 19-68 jaar) of door ras (negroïde, hispanic of blank). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durende studie bij kinderen in Zuid-Afrika met 123 HIV-1 positieve, antiretrovirale therapie-naïeve patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (BI 1100.1368); en een gecombineerde analyse van 5 'Paediatric AIDS Clinical Trials Group' (PACTG) onderzoeken met in totaal 495 patiënten in de leeftijd van 14 dagen tot 19 jaar.

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² eenmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

De gecombineerde analyse van 'Paediatric AIDS Clinical Trials Group' (PACTG) protocollen 245, 356, 366, 377 en 403 maakte evaluatie van pediatrische patiënten jonger dan 3 maanden mogelijk (n=17). De waargenomen plasmaconcentraties van nevirapine lagen binnen het gebied zoals waargenomen bij volwassenen en de rest van de pediatrische populatie, maar er was meer variatie tussen de patiënten, vooral in de tweede levensmaand.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de niet-klinische gegevens, gebaseerd op de conventionele onderzoeken op veiligheid, farmacologie, herhaalde dosis-toxiciteit en genotoxiciteit komen geen speciale risico's naar voren voor mensen anders dan degenen die zijn gezien in de klinische onderzoeken. In carcinogeniteitsstudies induceert nevirapine levertumoren bij ratten en muizen. Deze bevindingen houden hoogstwaarschijnlijk verband met het feit dat nevirapine een sterke leverenzyminductor is, en zijn niet te wijten aan een genotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactose (als monohydraat)
Povidon K25
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startverpakking:

Witte opake PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen of OPA/Alu/PVC-aluminium blisterverpakkingen. Dozen met 14 tabletten (kalenderverpakking).

Onderhoudsverpakkingen

Witte opake PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen of OPA/Alu/PVC-aluminium blisterverpakkingen. Dozen met 60 of 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/598/001-006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 26 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21 februari 2013

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

Niet van toepassing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nevirapine Teva 200 mg tabletten
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg nevirapine (watervrij)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
60 tabletten
120 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nevirapine Teva 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Teva 200 mg tabletten
nevirapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD:

BLISTERVERPAKKING (KALENDERVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Teva 200 mg tabletten
nevirapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nevirapine Teva 200 mg tabletten nevirapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nevirapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nevirapine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nevirapine Teva behoort tot een groep van geneesmiddelen die hiv-remmers worden genoemd en wordt gebruikt bij de behandeling van een humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1-) infectie.

De werkzame stof in dit geneesmiddel is nevirapine. Nevirapine behoort tot een klasse van hivremmers die non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's) worden genoemd. Reverse transcriptase is een enzym dat HIV nodig heeft om zich te vermeerderen. Nevirapine verhindert dat reverse transcriptase zijn werking kan uitvoeren. Hierdoor helpt Nevirapine Teva de HIV-1-infectie te onderdrukken.

Nevirapine Teva is bedoeld voor de behandeling van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen, jongeren en kinderen van elke leeftijd. U moet Nevirapine Teva in combinatie met andere HIV-remmers gebruiken. Uw arts zal aangeven welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

Als Nevirapine Teva aan uw kind is voorgeschreven, dan heeft alle informatie in deze bijsluiter betrekking op uw kind (lees 'uw kind' in plaats van 'u').

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch bent voor nevirapine of voor één van de andere bestanddelen van Nevirapine Teva. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u Nevirapine Teva eerder heeft gebruikt en toen moest stoppen met de behandeling omdat u last had van:
 - ernstige huiduitslag
 - huiduitslag met andere verschijnselen zoals:
 - koorts
 - blaarvorming
 - pijn in de mond
 - oogontsteking
 - zwelling van het gezicht
 - zwellingen

- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn
- overgevoeligheidsreacties (allergische reacties)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- als u lijdt aan een ernstige leverziekte
- als u in het verleden moest stoppen met het gebruik van Nevirapine Teva omdat de werking van de lever veranderde
- als u een geneesmiddel gebruikt dat het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevat., Dit kruidenpreparaat kan de werking van Nevirapine Teva tegengaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling met Nevirapine Teva is het zeer belangrijk dat u en uw arts goed letten op verschijnselen van leverschade of huiduitslag. Deze reacties kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend worden. U heeft het grootste risico op deze reacties tijdens de eerste 6 weken van de behandeling.

Als u ernstige huiduitslag krijgt of als er overgevoeligheid (allergische reacties) optreedt DAN DIENT U TE STOPPEN MET HET GEBRUIK VAN NEVIRAPINE TEVA EN MOET U DIRECT CONTACT OPNEMEN MET UW ARTS, omdat deze reacties mogelijk levensbedreigend kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden.

Overgevoeligheid uit zich in de vorm van huiduitslag samen met andere bijwerkingen zoals:

- koorts
- blaarvorming
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling in het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn

Als u alleen milde huiduitslag heeft zonder de andere bijwerkingen, informeer dan toch onmiddellijk uw arts, hij zal u adviseren of u moet stoppen met het innemen van Nevirapine Teva.

Als u symptomen ervaart, die kunnen duiden op leverschade, zoals:

- verlies van eetlust
- misselijkheid
- overgeven
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn

dan dient u onmiddellijk te stoppen met het gebruik van Nevirapine Teva en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als er ernstige lever- huid- of overgevoeligheidsreacties ontstaan gedurende het gebruik van Nevirapine Teva, NEEM Nevirapine Teva DAN NIET IN voordat u dit heeft besproken met uw arts. U dient de dosis van Nevirapine Teva, zoals voorgeschreven door uw arts, nauwkeurig te volgen, Dit is vooral belangrijk gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (zie voor meer informatie *Hoe gebruikt u dit middel?*).

De volgende patiënten hebben een verhoogd risico voor het ontwikkelen van leverproblemen:

- vrouwen
- patiënten geïnfecteerd met hepatitis B of C

- patiënten met afwijkende leverfunctiewaarden
- niet eerder behandelde patiënten met hogere CD4-waarden bij de start van de Nevirapine Teva behandeling (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³)
- voorbehandelde patiënten met een aantoonbare HIV-1 virale load in het plasma en hogere CD4 waarden bij de start van de nevirapine behandeling (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³).

Bij sommige patiënten een gevorderde HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties (op AIDS duidende aandoening) hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties.

Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kan herverdeling van het lichaamsvet optreden. Als u veranderingen in uw lichaamsvet opmerkt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Enkele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten zijn de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, een ernstig verzwakt afweersysteem en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Vertel het uw arts als u gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruikt. Uw arts kan dan eventueel uw witte bloedcellen controleren.

Neem geen Nevirapine Teva na een blootstelling aan HIV, tenzij u gediagnostiseerd bent met hiv en uw arts u gezegd heeft dat u Nevirapine Teva moet gebruiken. Nevirapine Teva geneest de HIV-infectie niet. Het is dus nog steeds mogelijk dat u infecties en andere aandoeningen ontwikkelt. Het is daarom belangrijk dat u onder controle blijft van uw arts. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Prednison mag niet worden gebruikt voor de behandeling van aan Nevirapine Teva gerelateerde uitslag.

Als u orale anticonceptiva (bv. 'de pil') of andere hormonale methodes gebruikt om niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Nevirapine Teva, moet u hiernaast ook anticonceptie barrièremiddelen (bv. condooms) gebruiken om zwangerschap en verdere HIV-overdracht te voorkomen. Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt als u een postmenopauzale hormoontherapie krijgt.

Als u rifampicine inneemt of krijgt voorgeschreven voor de behandeling van tuberculose, informeer dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt met Nevirapine Teva.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Nevirapine Teva tabletten zijn geschikt voor:

- kinderen van 16 jaar en ouder
- kinderen onder de 16 jaar die:
 - 50 kg of meer wegen
 - of een lichaamsoppervlak van meer dan 1,25 m² hebben.

Voor kinderen jonger dan 16 jaar die minder dan 50 kg wegen of van wie het lichaamsoppervlak minder is dan 1,25 m² zijn er andere orale formuleringen beschikbaar die nevirapine bevatten. Deze moeten indien nodig gebruikt worden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nevirapine Teva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. U moet uw arts op de hoogte stellen van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voordat u begint met Nevirapine Teva. Uw arts kan indien nodig in de gaten houden of uw andere geneesmiddelen nog steeds het gewenste effect hebben en de dosering aanpassen. Lees nauwkeurig de bijsluiters van alle andere HIV-remmers die u gebruikt in combinatie met Nevirapine Teva.

Het is vooral van belang dat u uw arts inlicht als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, medicatie bij de behandeling van depressie)
- rifampicine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- rifabutine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- macroliden, bijv. clarithromycine (medicatie om bacteriële infecties te behandelen)
- fluconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- ketoconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- itraconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- methadon (medicatie gebruikt voor de behandeling van opiaatverslaafden)
- warfarine (een antistollingsmiddel – bloedverdunner)
- hormonale anticonceptiva („de pil“)
- atazanavir (een ander geneesmiddel om een HIV-infectie te behandelen)
- lopinavir/ritonavir (een ander geneesmiddel om een HIV-infectie te behandelen)
- fosamprenavir (een ander geneesmiddel om een HIV-infectie te behandelen)
- efavirenz (een ander geneesmiddel om een HIV-infectie te behandelen)
- etravirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- rilpivirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- delavirdine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- zidovudine (een ander geneesmiddel om een HIV-infectie te behandelen)
- boceprevir (een geneesmiddel voor de behandeling van hepatitis C)
- telaprevir (een geneesmiddel voor de behandeling van hepatitis C)
- elvitegravir/cobicistat (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen).

Uw arts zal het effect van Nevirapine Teva en van deze geneesmiddelen nauwkeurig in de gaten houden, wanneer u deze tegelijkertijd gebruikt.

Als u nierdialyse krijgt, kan uw arts overwegen om de dosis van Nevirapine Teva aan te passen omdat Nevirapine Teva gedeeltelijk uit het bloed verwijderd wordt door de dialyse.

Inname van Nevirapine Teva met voedsel en drank

Nevirapine Teva kan zonder bezwaar met voedsel of drank worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Tijdens de behandeling met Nevirapine Teva moet u stoppen met het geven van borstvoeding. Over het algemeen wordt geadviseerd om geen borstvoeding te geven wanneer u met HIV geïnfecteerd bent omdat het mogelijk is dat uw baby geïnfecteerd wordt met HIV via uw moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich vermoeid voelen tijdens het gebruik van Nevirapine Teva. Wees voorzichtig wanneer u deelneemt aan het verkeer, gereedschap gebruikt of machines bedient. Als u zich vermoeid voelt, moet u mogelijk gevaarlijke taken vermijden, zoals een voertuig besturen, gereedschap gebruiken of machines bedienen.

Nevirapine Teva bevat lactose en natrium

Dit middel bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U moet Nevirapine Teva niet als enig geneesmiddel gebruiken. U moet Nevirapine Teva met tenminste twee andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal voor u de meest geschikte geneesmiddelen kiezen.

Volg bij het gebruik van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dosering:

De dosering is éénmaal daags 1 tablet van 200 mg gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (gewenningsperiode). Na 14 dagen is de aanbevolen dosering tweemaal daags 1 tablet van 200 mg.

Het is zeer belangrijk dat u gedurende de eerste 14 dagen (de gewenningsperiode) één tablet per dag gebruikt. Als u gedurende deze periode huiduitslag krijgt, verhoog de dosis dan niet maar neem contact op met uw arts.

De 14 daagse 'gewenningsperiode' verlaagt de kans op het ontstaan van huiduitslag.

Omdat Nevirapine Teva altijd gecombineerd moet worden met andere HIV-remmers, moet u de gebruiksaanwijzing van die andere geneesmiddelen nauwkeurig opvolgen. Deze staan beschreven in de bijsluiters van deze geneesmiddelen.

U moet doorgaan met het innemen van Nevirapine Teva tabletten volgens instructie van uw arts.

Zoals hierboven is uitgelegd onder '*Wees extra voorzichtig met Nevirapine Teva*', zal uw arts uw leverfunctie controleren en het ontstaan van ongewenste bijwerkingen zoals huidreacties (huiduitslag, rash) in de gaten houden. Afhankelijk van de testresultaten kan uw arts besluiten uw behandeling met Nevirapine Teva tabletten te onderbreken of te stoppen. De arts kan eventueel besluiten uw behandeling opnieuw te starten met een lagere dosis.

Neem de tabletten alleen via de mond in. Kauw niet op de tabletten. U kunt Nevirapine Teva tabletten met of zonder voedsel innemen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem niet meer Nevirapine Teva in dan is voorgeschreven door uw arts en dan is beschreven in deze bijsluiter. Op dit moment is er weinig bekend over de effecten van een overdosering Nevirapine Teva. Wanneer u teveel Nevirapine Teva tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Probeer geen enkele dosis over te slaan. Als u binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname merkt dat u een dosis vergeten bent, dan neemt u deze dosis alsnog zo snel mogelijk in. Als u meer dan 8 uur te laat bent, slaat u de dosis over en neemt u de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u alle doses op het juiste tijdstip inneemt:

- wordt de werkzaamheid van de combinatie van de antiretrovirale geneesmiddelen enorm verhoogd
- wordt de kans dat het hiv-virus waarmee u geïnfecteerd bent resistent wordt voor antiretrovirale middelen verkleind.

Het is van groot belang dat u Nevirapine Teva altijd op de juiste manier, zoals hierboven beschreven, blijft innemen. U mag alleen stoppen met de behandeling na overleg met uw arts.

Wanneer u langer dan 7 dagen bent gestopt met het innemen van Nevirapine Teva, moet u opnieuw beginnen met de 14-daagse gewenningsperiode (zoals hierboven beschreven) voordat u de tweemaal daagse dosering mag hervatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals is vermeld onder de rubriek 'Wees extra voorzichtig met Nevirapine Teva', zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en ernstige leverbeschadiging de belangrijkste bijwerkingen van Nevirapine Teva. De reacties komen hoofdzakelijk gedurende de eerste 18 weken van behandeling met Nevirapine Teva voor. Daarom is dit een belangrijke periode, die een nauwkeurige controle door uw arts vereist.

Als u ooit enige vorm van huiduitslag ziet, informeert u dan onmiddellijk uw arts.

Wanneer huiduitslag optreedt, is deze meestal mild of matig. Echter, bij sommige patiënten kan deze huiduitslag, die verschijnt in de vorm van huidblaasjes, ernstig of levensbedreigend zijn (Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse) en er zijn gevallen met dodelijke afloop gerapporteerd. De meeste gevallen van zowel ernstige huiduitslag als milde of matige huiduitslag treden op in de eerste zes weken van de behandeling.

Als bij u huiduitslag optreedt en u voelt zich ook ziek, dan moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Overgevoelighedsreacties (allergische reacties) kunnen voorkomen. Zulke reacties kunnen zich voordoen in de vorm van anafylaxie (een ernstige vorm van een allergische reactie) met verschijnselen zoals

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- moeilijk ademen (bronchiale spasmen)
- anafylactische shock

Overgevoelighedsreacties kunnen ook optreden, zoals huiduitslag met andere bijwerkingen, zoals

- koorts
- blaarvorming op uw huid
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling van het gezicht
- algemene zwellingen
- kortademigheid
- spier- of gewrichtspijn
- een afname van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- een algemeen gevoel van ziek zijn
- ernstige lever- of nierproblemen (lever- of nierfalen).

Licht uw arts onmiddellijk in als u last heeft van huiduitslag en een van de andere bijverschijnselen van een overgevoelighedsreactie (allergische reactie). Zulke reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Afwijkingen in de leverfunctie zijn waargenomen bij het gebruik van Nevirapine Teva, inclusief enkele gevallen van leverontsteking (hepatitis), die plotseling kan optreden en heftig kan zijn (fulminante hepatitis) en leverfalen, beide kunnen een dodelijke afloop hebben.

Licht uw arts in als u last heeft één van de volgende klinische verschijnselen die kunnen duiden op leverbeschadiging:

- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken
- een gele huid (geelzucht)
- buikpijn.

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven zijn ondervonden door patiënten die nevirapine hebben gebruikt.

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- huiduitslag

Vaak (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- vermindering van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- allergische reacties (overgevoelighedsreacties)
- hoofdpijn
- misselijkheid
- overgeven
- buikpijn
- dunne ontlasting (diarree)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- vermoeidheid
- koorts
- afwijkende uitslag van leverfunctietesten

Soms (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- allergische reactie gekarakteriseerd door huiduitslag, zwelling van het gezicht, ademhalingsmoeilijkheden (bronchiaal spasme) of anafylactische shock
- vermindering van het aantal rode bloedcellen (anemie)
- gele huid (geelzucht)
- ernstige en levensbedreigende huiduitslag (Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse)
- netelroos (urticaria)
- vochtblaasjes onder de huid (angio-oedeem)
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- verlaagd fosforgehalte in het bloed
- verhoogde bloeddruk

Zelden (kan optreden bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- plotseling en heftige ontsteking van de lever (fulminante hepatitis)
- geneesmiddelenreactie met effect op de rest van het lichaam (geneesmiddelenreactie met meer dan normaal voorkomen van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en effecten op de rest van het lichaam)

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld bij het gebruik van Nevirapine Teva in combinatie met andere antiretrovirale middelen:

- een afname van het aantal rode bloedcellen of bloedplaatjes
- alvleesklierontsteking
- een verminderde of abnormale gevoeligheid van de huid.

Deze verschijnselen worden doorgaans in verband gebracht met andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer Nevirapine Teva in combinatie met andere middelen wordt gebruikt; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen worden veroorzaakt door de behandeling met Nevirapine Teva.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Een afname in het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie) kan optreden, dit komt vaker voor bij kinderen. Een afname in het aantal rode bloedcellen (anemie), die gerelateerd kan zijn aan de behandeling met nevirapine, komt ook vaker voor bij kinderen. Net zoals bij huiduitslag dient u uw arts te informeren over alle bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blisterverpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Het werkzame bestanddeel is nevirapine. Elke tablet bevat 200 mg nevirapine (als nevirapine anhydraat).
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, lactose (als monohydraat), povidon K25, natriumzetmeelglycolaat (Type A), colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Nevirapine Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ovale, dubbelbolle tabletten. Eén zijde bevat de inscriptie “N”, een breukstreep en “200”. De andere zijde bevat een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Nevirapine Teva wordt geleverd in blisterverpakking, met 14 (kalenderverpakking), 60 of 120 tabletten per verpakking. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in maand JJJJ.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>