

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (na forma anidra).

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido contém 168 mg de lactose (na forma de monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, ovais e biconvexos. Um lado é gravado com “N” com uma ranhura e “200”. O lado oposto é gravado com a ranhura. A ranhura é apenas para facilitar o partir para que seja mais fácil engolir e não para dividir em metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nevirapina Teva está indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com o VIH-1 (ver secção 4.2).

A maioria da experiência com nevirapina é em combinação com inibidores nucleósidos da transcriptase reversa. A opção por uma terapia subsequente, após utilização de nevirapina, deve ser baseada na experiência clínica e nos testes de resistência (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Nevirapina Teva deve ser administrado por médicos que tenham experiência no tratamento de infeções por VIH.

Posologia

Doentes com 16 ou mais anos de idade

A dose recomendada de Nevirapina Teva é de um comprimido de 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias (este período de indução deve ser utilizado, dado ter-se observado que diminuía a frequência de erupção cutânea), seguido de um comprimido de 200 mg duas vezes por dia, associado com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais.

Para os doentes que não conseguem engolir comprimidos ou que pesam menos de 50 kg ou cuja área da superfície corporal é inferior a 1,25 m² de acordo com a formula de Mosteller, estão disponíveis outras formulações orais contendo nevirapina que deverão ser utilizadas se apropriado.

Se o doente se esqueceu de tomar uma dose e ainda não tiverem passado mais do que 8 horas após a hora normal de toma, deve tomar a dose esquecida logo que possível. Caso já tenham passado mais do que 8 horas, então o doente deve apenas tomar a dose seguinte no horário normal.

Considerações sobre o manuseamento da dose

Os doentes com erupção cutânea durante o período de 14 dias de indução com 200 mg/dia não devem ser submetidos a aumento da dose de Nevirapina Teva enquanto a erupção cutânea não tiver desaparecido. A erupção cutânea isolada deverá ser objeto de monitorização cuidadosa (ver secção 4.4). A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência.

Os doentes que interrompem a posologia de nevirapina por mais de 7 dias deverão recomeçar o regime posológico recomendado, utilizando o período de indução de duas semanas.

Existem toxicidades que exigem a interrupção da terapêutica com Nevirapina Teva (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Nevirapina não foi especificamente investigado em doentes com mais de 65 anos de idade.

Compromisso renal

Nos doentes com disfunção renal que necessitem de fazer diálise, recomenda-se a administração de uma dose adicional de 200 mg de nevirapina após cada tratamento de diálise. Doentes com $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 20 \text{ ml/min}$ não necessitam de ajuste de dose, ver secção 5.2.

Compromisso hepático

Nevirapina não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos

Na sequência do esquema posológico acima descrito, os comprimidos de Nevirapina Teva 200 mg são apropriados para crianças maiores, em particular adolescentes, com menos de 16 anos que pesem 50 kg ou mais ou cuja área de superfície corporal seja superior a $1,25 \text{ m}^2$ de acordo com a fórmula de Mosteller.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados com líquido e não devem ser esmagados ou mastigados. Nevirapina Teva pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Readministração a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por erupção cutânea grave, erupção cutânea com sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou quando num pré-tratamento os níveis de AST ou ALT tenham sido superiores a 5 vezes o limite superior do normal ($> 5 \text{ LSN}$) até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados ($< 5 \text{ LSN}$).

Readministração a doentes que tenham apresentado níveis de AST ou ALT superiores a 5 vezes o limite superior do normal (5 LSN) durante a terapêutica com nevirapina, e uma recorrência das alterações da função hepática com a readministração de Nevirapina Teva (ver secção 4.4).

Administração simultânea de preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos da nevirapina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nevirapina Teva deverá ser usado unicamente com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

Nevirapina Teva não deverá ser utilizado como único antirretroviral ativo, uma vez que a monoterapia com qualquer antirretroviral demonstrou resultar em resistência viral.

As primeiras 18 semanas de terapêutica com nevirapina constituem um período crítico que exige uma monitorização cuidadosa dos doentes para excluir a potencial ocorrência de reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NEP) e de hepatite/compromisso hepático grave. O risco de reacções hepáticas e reacções cutâneas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer acontecimento hepático continua após este período e a monitorização deve continuar com intervalos frequentes. O género feminino e as contagens de CD4+ elevadas (> 250 células/mm³ em mulheres adultas e > 400 células/mm³ em homens adultos), no início do tratamento com nevirapina, estão associados a um maior risco de reacções adversas hepáticas se o doente tiver um ARN VIH-1 plasmático detetável – concentrações ≥ 50 cópias/mL no início de nevirapina. Dado ter sido observada hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, nos estudos controlados e não controlados, essencialmente em doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/mL, nevirapina não deve ser iniciado em mulheres adultas com contagens de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ ou em homens adultos com contagens de células CD4+ superiores a 400 células/mm³ em doentes com ARN VIH-1 presente no plasma, a não ser que o benefício seja superior ao risco. Em alguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da descontinuação do tratamento. Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite, reacções cutâneas graves ou reacções de hipersensibilidade, devem descontinuar o nevirapina e procurar uma avaliação médica imediata. Nevirapina não deve ser reiniciada após ocorrência de reacções hepáticas graves, cutâneas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.3).

A dose deverá ser rigorosamente cumprida, especialmente durante o período de 14 dias de indução (ver secção 4.2).

Reações cutâneas

Registaram-se reacções cutâneas graves e potencialmente fatais, incluindo casos fatais, em doentes tratados com nevirapina, principalmente durante as primeiras 6 semanas de tratamento. Estas reacções incluíram casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reacções de hipersensibilidade caracterizadas por erupção cutânea, sintomas constitucionais e envolvimento visceral. Deverá proceder-se a uma monitorização intensiva dos doentes durante as primeiras 18 semanas de tratamento. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados no caso de ocorrência de uma erupção cutânea isolada. Nevirapina deverá ser definitivamente suspenso em qualquer doente que apresente erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais (tais como febre, formação de vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, dores musculares ou articulares ou mal-estar generalizado), incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Nevirapina deverá ser definitivamente suspenso em qualquer doente que apresente reacção de hipersensibilidade (caracterizada por erupção cutânea associada a sintomas constitucionais com envolvimento visceral, como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal), (ver secção 4.4).

A administração de Nevirapina Teva acima da dose recomendada pode aumentar a frequência e a gravidade das reacções cutâneas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

Foi observada rabdomiólise em doentes que sofreram reações cutâneas e/ou hepáticas associadas ao uso de nevirapina.

A utilização concomitante da prednisona (40 mg/dia durante os primeiros 14 dias de administração de nevirapina) não diminuiu a incidência da erupção cutânea associada ao nevirapina e durante as primeiras 6 semanas de tratamento com o nevirapina pode estar associada a um aumento da incidência e gravidade da erupção cutânea.

Identificaram-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de reações cutâneas graves, que incluem o não seguimento da posologia inicial de 200 mg por dia durante o período de indução e um atraso longo entre os sintomas iniciais e a consulta médica. As mulheres parecem apresentar um maior risco que os homens para desenvolver erupção cutânea, quer recebam ou não a terapêutica com nevirapina.

Os doentes deverão ser instruídos de que a erupção cutânea constitui o sintoma de toxicidade mais relevante de nevirapina. Os doentes deverão ser aconselhados a informar imediatamente o médico caso ocorra qualquer erupção cutânea e evitar atrasos entre os sintomas iniciais e a consulta médica. A maioria das erupções cutâneas associadas com nevirapina ocorre durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento. Consequentemente, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos doentes em caso de aparecimento de erupção cutânea durante este período. Os doentes deverão ser avisados de que o aumento escalonado da dose não se verificará em caso de ocorrência de qualquer erupção cutânea durante o período de indução de duas semanas, até que a erupção cutânea desapareça. A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência.

Qualquer doente que apresente erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais tais como febre, formação de vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, dores musculares ou articulares ou mal-estar generalizado deverá interromper o medicamento e procurar uma avaliação médica imediata. Nestes doentes, a terapêutica com nevirapina não pode ser reiniciada.

Se os doentes apresentarem suspeita de erupção cutânea associada ao nevirapina, devem ser efetuados testes de função hepática. Nos doentes com elevações moderadas ou graves (AST ou ALT > 5 LSN) a terapêutica com nevirapina deve ser definitivamente interrompida.

Caso ocorra reação de hipersensibilidade caracterizada por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal, deve suspender-se definitivamente a administração de nevirapina e não se proceder à sua reintrodução (ver secção 4.3).

Reações hepáticas

Ocorreram casos de hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal, em doentes tratados com nevirapina. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico que requer uma monitorização cuidadosa. O risco de reações hepáticas ocorrem com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, continua o risco após este período e a monitorização deve continuar durante o tratamento, com intervalos regulares.

Foi observada rabdomiólise em doentes que sofreram reações cutâneas e/ou hepáticas associadas ao uso de nevirapina.

Níveis aumentados de AST ou ALT $\geq 2,5$ LSN e/ou coinfeção pelos vírus das hepatites B e/ou C no início da terapêutica antirretroviral estão associados a um aumento do risco de ocorrência de efeitos adversos hepáticos, durante a terapêutica antirretroviral em geral, incluindo regimes contendo nevirapina.

As mulheres e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina em doentes não tratados estão associados a um risco aumentado de reações adversas hepáticas. As mulheres apresentam um risco 3 vezes superior, relativamente aos homens, de acontecimentos hepáticos sintomáticos, frequentemente associados a erupção cutânea (5,8% vs 2,2%), e os doentes não tratados, de ambos os sexos, com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 detetáveis e com contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina apresentam um maior risco de acontecimentos hepáticos sintomáticos com o nevirapina. Numa análise retrospectiva, com predominância de doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, as mulheres com contagens de CD4+ > 250 células/mm³ apresentavam um risco 12 vezes superior de acontecimentos hepáticos sintomáticos, comparativamente a mulheres com contagens de CD4+ < 250 células/mm³ (11,0% vs 0,9%). Foi observado um risco aumentado em homens com ARN VIH-1 plasmático e com contagens de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3% vs 1,2% para os homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm³). Este aumento de risco para a toxicidade com base no ponto de viragem da contagem de CD4+ não foi detetado em doentes com carga viral plasmática não detetável (i.e. < 50 cópias/ml),

Os doentes deverão ser informados de que as reações hepáticas constituem um dos aspetos mais relevantes de toxicidade do nevirapina, requerendo uma monitorização cuidadosa no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento. Deverão também ser informados de que, perante a ocorrência de sintomas sugestivos de hepatite, deverão descontinuar a nevirapina e procurar imediatamente uma avaliação médica, que deverá incluir provas de função hepática.

Monitorização hepática

Os testes químicos clínicos, que incluem testes da função hepática, devem ser realizados antes do início da terapêutica com nevirapina e a intervalos apropriados durante a terapêutica.

Têm sido referidas alterações dos testes da função hepática durante a administração de nevirapina, algumas durante as primeiras semanas de tratamento.

Têm sido frequentemente descritas elevações assintomáticas das enzimas hepáticas, que não constituem necessariamente uma contra-indicação ao uso de nevirapina. Aumentos assintomáticos da GGT não constituem uma contra-indicação para prosseguir com a terapêutica.

A monitorização dos testes hepáticos deverá ocorrer de duas em duas semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento, no 3º mês e, subsequentemente, de um modo regular. Deverá proceder-se à monitorização dos testes hepáticos caso o doente apresente sinais ou sintomas sugestivos de hepatite e/ou de reações de hipersensibilidade.

Caso a AST ou a ALT $\geq 2,5$ LSN antes ou durante o tratamento, deverá proceder-se à monitorização dos testes hepáticos com maior frequência durante as visitas clínicas regulares. Nevirapina não deve ser administrado a doentes quando, num pré-tratamento, apresentarem valores de AST ou ALT > 5 LSN, até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados para < 5 LSN (ver secção 4.3).

Médico e doente deverão estar alerta relativamente a sinais prodrómicos ou a sinais de hepatite, tais como anorexia, náuseas, icterícia, bilirrubinúria, acolia, hepatomegalia ou sensibilidade hepática. Os doentes deverão ser instruídos para procurar imediatamente auxílio médico nesta eventualidade.

Caso a AST ou a ALT aumentem para valores > 5 LSN durante o tratamento, deverá proceder-se à suspensão imediata do tratamento com nevirapina. Caso a AST e a ALT retomem os valores basais e se o doente não apresentar sinais clínicos ou sintomas de hepatite, erupção cutânea, sintomas constitucionais ou outros sintomas sugestivos de disfunção do órgão, poderá ser possível reintroduzir nevirapina, analisando a situação caso a caso, no regime posológico inicial de 200 mg/dia durante 14 dias, seguidos de 400 mg/dia. Nestes casos, é necessária uma monitorização mais frequente da função hepática. Caso se observe uma recorrência das alterações da função hepática, a nevirapina deverá ser suspensa definitivamente.

Caso se desenvolva uma hepatite clínica, caracterizada por anorexia, vômitos, icterícia e por resultados laboratoriais (tais como anomalias moderadas ou graves dos testes da função hepática (à exceção da GGT)), deverá suspender-se definitivamente a administração de nevirapina. Nevirapina não deve ser readministrado a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por hepatite clínica associada à nevirapina.

Doença Hepática

A segurança e eficácia da nevirapina não foram estabelecidas para doentes com sérios problemas hepáticos subjacentes. Nevirapina está contraindicado em doentes com grave compromisso da função hepática (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Os resultados farmacocinéticos sugerem que a administração de nevirapina a doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) deve ser feita com precaução. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica de combinação antirretroviral, apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite ativa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Outras advertências

Profilaxia pós-exposição: Foram notificados casos de hepatotoxicidade grave, incluindo compromisso hepático necessitando de transplante em indivíduos não infetados pelo VIH que receberam doses múltiplas de nevirapina no contexto de profilaxia pós-exposição (PPE), uma utilização não aprovada. A administração de nevirapina não foi avaliada em qualquer estudo específico sobre PPE, especialmente no que diz respeito ao período de duração do tratamento, pelo que é fortemente desencorajada.

A terapêutica de combinação com nevirapina não constitui um tratamento curativo de doentes infetados por VIH-1; os doentes poderão continuar a sofrer as doenças associadas com um estado avançado de infeção por VIH-1, incluindo infeções oportunistas.

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Os métodos hormonais de contraceção, à exceção do acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP), não devem ser utilizados como o único método anticoncecional na mulher tratada com Nevirapina Teva, uma vez que a nevirapina pode diminuir a concentração plasmática destes medicamentos. Por esta razão e para reduzir o risco de transmissão do VIH, é recomendada a contraceção de barreira (ex. preservativos). Por outro lado, quando é utilizada terapêutica hormonal pós-menopausa durante a administração de nevirapina, os seus efeitos terapêuticos devem ser monitorizados.

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Em estudos clínicos, a nevirapina foi associada a um aumento do colesterol HDL e a uma melhoria geral da proporção entre colesterol HDL e colesterol total. Contudo, na ausência de estudos específicos, o impacto clínico destes resultados é desconhecido. Adicionalmente, a nevirapina não demonstrou causar alterações na glucose.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Síndrome de Reativação Imunológica: Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando várias situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Os dados farmacocinéticos disponíveis sugerem que o uso concomitante de rifampicina e nevirapina não é recomendado. Deste modo, não é recomendado combinar os seguintes compostos com o Nevirapina Teva: efavirenz, cetoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (em combinação com cobicistat), atazanavir (em combinação com ritonavir), boceprevir, fosamprenavir (se não coadministrado com ritonavir em baixa dose (ver secção 4.5).

A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente.

Excipientes

Lactose

Este medicamento contém 336 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, por exemplo galactosemia, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A nevirapina é um indutor do CYP3A e potencialmente do CYP2B6, ocorrendo a indução máxima entre 2 a 4 semanas após o início da terapêutica de dose múltipla.

Os compostos que utilizam esta via metabólica poderão sofrer um decréscimo das concentrações plasmáticas quando administrados concomitantemente com nevirapina. Recomenda-se por isso uma monitorização cuidadosa da eficácia terapêutica dos medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, quando administrados em combinação com nevirapina.

A absorção da nevirapina não é afetada pelos alimentos, antiácidos ou medicamentos formulados com um agente tamponante alcalino.

Os dados de interação são apresentados como valor da média geométrica, com um intervalo de confiança de 90 % (IC 90 %), sempre que estes dados estiverem disponíveis. ND = Não Determinável, ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ↔ = Sem efeito

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações relativamente à administração concomitante
MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</i>		
Didanosina 100-150 mg duas vezes por dia	Didanosina AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Didanosina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Emtricitabina	Emtricitabina não é um inibidor das enzimas CYP 450 humanas.	Emtricitabina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Abacavir	O abacavir não mostrou inibir as iso-formas do citocromo P450 em microsomas de fígado humano.	Abacavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Lamivudina 150 mg, duas vezes por dia	A não alteração da depuração aparente da lamivudina, nem do seu volume de distribuição, sugerem não haver efeito de indução da nevirapina na depuração de lamivudina.	Lamivudina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Estavudina 30/40 mg, duas vezes ao dia	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: comparativamente com os controlos históricos, os níveis parecem permanecer inalterados	Estavudina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Tenofovir 300 mg, uma vez dia	Os níveis plasmáticos de tenofovir permanecem inalterados quando coadministrado com nevirapina. Os níveis plasmáticos de nevirapina não foram alterados pela co-administração de tenofovir.	Tenofovir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Zidovudina 100-200 mg, três vezes ao dia	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina Cmin ND Zidovudina Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: a zidovudina não tem efeito na sua farmacocinética.	Zidovudina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose. A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente.
Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez dia	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Não se recomenda a administração concomitante de efavirenz e Nevirapina Teva (ver secção 4.4), uma vez que a toxicidade é aditiva e não há benefício em termos de eficácia, comparativamente a cada ITRNN isolado.
Delavirdina	A interação não foi estudada.	Não se recomenda a administração concomitante de Nevirapina Teva com ITRNNs (ver secção 4).
Etravirina	O uso concomitante de etravirina com nevirapina pode causar uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina.	Não se recomenda a administração concomitante de Nevirapina Teva com ITRNNs (ver secção 4).
Rilpivirina	A interação não foi estudada.	Não se recomenda a administração concomitante de Nevirapina Teva com ITRNNs (ver secção 4).
Inibidores da protease (IP)		

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez dia 400/100 mg, uma vez dia	Atazanavir/r 300/100 mg: 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) Atazanavir/r 400/100 mg Atazanavir/r 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) (comparativamente com 300/100 mg sem nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Não é recomendado coadministrar atazanavir/ritonavir e Nevirapina Teva (ver secção 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Fosamprenavir 1,400 mg, duas vezes por dia	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Não se recomenda a administração concomitante de fosamprenavir e Nevirapina Teva (ver secção 4.4) se fosamprenavir não for administrado concomitantemente com ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg, duas vezes por dia	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina Teva podem ser co-administrados sem ajuste de dose.

Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg, duas vezes por dia	Doentes adultos: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Em combinação com Nevirapina Teva é recomendado um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125 mg (5 comprimidos com 100/25 mg cada) duas vezes por dia com alimentos. Não é necessário ajustar a dose de Nevirapina Teva quando coadministrado com lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m ² , duas vezes por dia	Doentes pediátricos: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)	A dose de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 300/75 mg/m ² duas vezes por dia com alimentos, quando administrado concomitantemente com Nevirapina Teva em crianças, principalmente em doentes com suspeita de uma redução da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg, duas vezes por dia	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: A coadministração de ritonavir não conduz a qualquer alteração clinicamente relevante nos níveis plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Saquinavir/ritonavir	Os limitados dados disponíveis com as cápsulas moles de saquinavir potenciado com ritonavir não sugerem qualquer interação clinicamente significativa entre o saquinavir potenciado com ritonavir e a nevirapina.	Saquinavir/ritonavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg, duas vezes por dia	Não foi realizado qualquer estudo específico de interação fármaco-fármaco. Os escassos dados disponíveis, obtidos de um estudo de fase IIa em doentes infetados com VIH demonstraram uma diminuição clinicamente não significativa de 20 % da Cmin do tipranavir.	Tipranavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Inibidores de entrada		
Enfuvirtide	Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o enfuvirtide e a nevirapina, devido à via metabólica.	Enfuvirtide e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Maraviroc 300 mg uma vez dia	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) Comparativamente aos controlos históricos As concentrações de Nevirapina não foram analisadas; não é esperado qualquer efeito.	Maraviroc e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Inibidores da integrase		
Elvitegravir/ cobicistat	Não foi estudada a interação. O cobicistat, um inibidor do citocromo P450 3A, inibe significativamente as enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Deste modo, a coadministração resultaria provavelmente em níveis plasmáticos alterados de cobicistat e Nevirapina Teva.	A co administração de Nevirapina Teva com elvitegravir em combinação com cobicistat não é recomendada (ver secção 4.4)
Raltegravir 400 mg, duas vezes por dia	Não existem dados clínicos disponíveis. Não é esperada interação, tendo em conta a via metabólica do raltegravir.	Raltegravir e Nevirapina Teva podem ser coadministrado sem ajuste de dose.
Antibióticos		
Clarithromicina 500 mg, duas vezes por dia	Clarithromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 Comparativamente aos controlos históricos.	A exposição à claritromicina diminuiu significativamente e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Devido à fraca atividade do metabolito ativo da claritromicina contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> a atividade total contra o patógeno pode estar alterada. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se monitorização para as alterações hepáticas.

Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez dia	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Foi notificado um aumento clinicamente não relevante da depuração aparente da nevirapina (em 9 %) comparativamente a dados históricos.	Não foram observados efeitos nos parâmetros farmacocinéticos médios da rifabutina e do nevirapina. Rifabutina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose. No entanto, devido à elevada variabilidade interdoente, poderá ocorrer aumento da exposição à rifabutina em alguns doentes, com aumento do risco de toxicidade da rifabutina. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante.
Rifampicina 600 mg uma vez dia	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina Cmin ND Rifampicina Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina Cmin ↓ 0,32 Nevirapina Cmax ↓ 0,50 Comparativamente aos controlos históricos.	Não se recomenda a administração concomitante de rifampicina e Nevirapina Teva (ver secção 4.4). Caso haja necessidade de tratar um doente coinfectado com tuberculose que esteja a fazer um regime com Nevirapina Teva, deverá, em alternativa, ser considerada a coadministração de rifabutina.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg uma vez dia	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposição: ↑100 % comparativamente aos dados históricos, em que a nevirapina foi administrada isoladamente.	Devido ao risco de exposição aumentada ao Nevirapina Teva, recomenda-se precaução caso os medicamentos sejam administrados concomitantemente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.
Itraconazol 200 mg uma vez dia	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol Cmin ↓ 0,13 Itraconazol Cmax ↓ 0,62 Nevirapina: não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina.	Deve ser considerado um aumento da dose do itraconazol quando estes dois fármacos são administrados concomitantemente.

Cetoconazol 400 mg uma vez dia	Cetoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Cetoconazol C_{min} ND Cetoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: níveis plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 comparativamente aos controlos históricos.	Não se recomenda a administração concomitante de cetoconazol e Nevirapina Teva (ver secção 4.4).
Antivirais para a Hepatite crónica B e C		
Adefovir	Resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. Adefovir não influenciou nenhuma das isoformas CYP comuns conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo humano de medicamentos e é excretado por via renal. Não é esperada interação medicamentosa clinicamente significativa.	Adefovir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Boceprevir	Boceprevir é parcialmente metabolizado pelo CYP3A4/5. A coadministração de boceprevir com medicamentos que induzam ou inibam o CYP3A4/5 pode aumentar ou diminuir a exposição. As concentrações plasmáticas de vale de boceprevir decresceram quando administrado com um ITRNN com uma via metabólica semelhante à da nevirapina. O resultado clínico desta redução de concentrações mínimas de boceprevir não foi diretamente avaliado.	Não se recomenda a administração concomitante de boceprevir e Nevirapina Teva.
Entecavir	O entecavir não é um substrato, um indutor ou inibidor de enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de entecavir, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.	Entecavir e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose
Interferões (interferões alfa 2a peguilado e alfa 2b)	Os interferões não têm efeitos conhecidos sobre CYP 3A4 ou 2B6. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.	Interferões e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

Ribavirina	Os resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina (ver secção 5.1)), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências de estudos de toxicidade de que a ribavirina induza as enzimas hepáticas. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.	Ribavirina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Telaprevir	Telaprevir é metabolizado no fígado pela CYP3A e é um substrato da glicoproteína-P. Outras enzimas podem estar envolvidas no metabolismo. A coadministração de telaprevir e medicamentos que induzem a CYP3A e/ou gpP pode diminuir as concentrações plasmáticas de telaprevir. Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa de telaprevir com nevirapina, no entanto, estudos de interação de telaprevir com um ITRNN com uma via metabólica semelhante à da nevirapina demonstrou níveis reduzidos de ambos. Resultados de estudos de IM de telaprevir com efavirenz indicam que deve haver precaução na coadministração telaprevir com indutores do citocromo P450.	Devem ser tomadas precauções na coadministração de telaprevir com nevirapina. Deve ser considerado um ajuste da dose de telaprevir, se coadministrado com Nevirapina Teva.
Telbivudina	Telbivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático da enzima citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de telbivudina, não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.	Telbivudina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: não foi verificado nenhum efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da cimetidina. Nevirapina C _{min} ↑ 1,07	Cimetidina e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
ANTITROMBÓTICOS		

Varfarina	A interação entre a nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com possibilidade tanto de aumento como de decréscimo do tempo de coagulação quando usados concomitantemente.	É necessária uma monitorização apertada dos níveis de anti-coagulação.
CONTRACETIVOS		
Acetato de depomedroxiprogestero na (ADMP) 150 mg, cada 3 meses	ADMP AUC ↔ ADMP Cmin ↔ ADMP Cmax ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina Cmax ↑ 1,20	A coadministração de Nevirapina não alterou os efeitos do ADMP na supressão da ovulação. ADMP e Nevirapina Teva podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Etinilestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com Nevirapina Teva (ver secção 4.4). Não foi analisada a segurança e eficácia de outros contraceptivos hormonais (formas orais ou outras formas de administração), que não o ADMP em combinação com nevirapina, para as doses habitualmente utilizadas.
Noretindrona (NET) 1,0 mg uma vez dia	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSICOS/OPIÓIDES		
Doseamento Individual de Metadona por Doente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona Cmin ND Metadona Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Os doentes a tomar metadona que iniciem terapêutica com Nevirapina Teva devem ser monitorizados para o aparecimento de abstinência e a dose de metadona deverá ser devidamente ajustada.
PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS		
Hipericão	Os níveis plasmáticos da nevirapina podem ser reduzidos pela administração concomitante de produtos contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Tal deve-se à indução de enzimas de metabolização de medicamentos e/ou de proteínas de transporte pelo hipericão.	Preparações à base de plantas contendo hipericão e Nevirapina Teva não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). Se o doente já se encontrar a tomar hipericão, verificar os níveis de nevirapina e, se possível, os níveis virais, e suspender a administração de hipericão. Os níveis de nevirapina poderão aumentar depois da suspensão de hipericão. A posologia de Nevirapina Teva poderá necessitar de ser ajustada. O efeito indutor poderá manter-se durante um mínimo de 2 semanas após suspensão da terapêutica com hipericão.

Outras informações:

Metabolitos da nevirapina: Estudos utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram que a formação dos metabolitos hidroxilados da nevirapina não era afetada pela presença de dapsona, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametoxazol. O cetoconazol e a eritromicina inibiram significativamente a formação de metabolitos hidroxilados da nevirapina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Mulheres em idade fértil não devem utilizar contraceptivos orais como único método para prevenir uma gravidez, uma vez que a nevirapina pode diminuir as concentrações plasmáticas destes medicamentos (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos à mulher grávida não sugerem toxicidade malformativa ou fetal/neonatal. Até ao momento, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Não foi detetada qualquer teratogenicidade nos estudos sobre reprodução realizados na rata e coelha grávidas (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Recomenda-se precaução quando nevirapina é prescrito a mulheres grávidas (ver secção 4.4). Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4⁺ acima de 250 células/mm³, e com ARN VIH-1 detetável no plasma (50 cópias/ml ou mais), estas precauções devem ser tidas em consideração na decisão terapêutica (ver secção 4.4). Não existe evidência suficiente para comprovar que a ausência de um risco acrescido de toxicidade, observado em mulheres previamente tratadas que iniciam nevirapina com uma carga viral não detetável (menos de 50 cópias/ml de VIH-1 no plasma) e contagem de células CD4⁺ acima de 250 células/mm³, também se aplique a mulheres grávidas. Todos os estudos aleatorizados relacionados especificamente com este tópico excluíram mulheres grávidas e nos estudos coorte e meta-análises as mulheres grávidas estavam sub-representadas.

Amamentação

A nevirapina atravessa facilmente a placenta, sendo detetada no leite materno.

Recomenda-se que as mães infetadas com o VIH não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão pós-natal de VIH; recomenda-se ainda que as mães devem interromper o aleitamento caso sejam submetidas a tratamento com nevirapina.

Fertilidade

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, verificou-se uma diminuição da fertilidade nos ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos acerca da capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem sofrer de reações adversas tais como fadiga durante o tratamento com Nevirapina Teva. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou manuseamento de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou manuseamento de máquinas

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência e relacionadas com a terapêutica com nevirapina, em todos os estudos clínicos, consistiram em erupção cutânea, reações alérgicas, hepatite, testes da função hepática alterados, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fadiga, febre, cefaleias e mialgia.

A experiência de pós-comercialização mostrou que as reações adversas mais graves consistem na síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, hepatite/compromisso hepático grave, e

reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, caracterizada por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

Resumo das reações adversas em formato tabelar

As seguintes reações adversas foram notificadas e podem ter uma relação causal com a administração de nevirapina. As frequências estimadas são baseadas numa pool de dados provenientes de estudos clínicos para reações adversas consideradas relacionadas com o tratamento com nevirapina.

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($>1/10$); frequentes ($>1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: granulocitopenia

Pouco frequentes: anemia

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, angioedema, urticária)

Pouco frequentes: reação anafilática

Raros: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia

Afeções hepatobiliares

Frequentes: hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave e perigo de vida) (1,4 %)

Pouco frequentes: icterícia

Raros: hepatite fulminante (que pode ser fatal)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: erupção cutânea (12,5 %)

Pouco frequentes: síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (que pode ser fatal) (0,2 %), angioedema, urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: pirexia, fadiga

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da gama-glutamyltransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasemia).

Pouco frequentes: diminuição do fósforo sérico***, aumento da pressão sanguínea***

Descrição de reações adversas específicas

No estudo 1100.1090, do qual foram recebidos a maior parte dos acontecimentos adversos relacionados (n=28), os doentes a fazer placebo tiveram uma incidência superior de acontecimentos de granulocitopenia (3,3 %) do que os doentes a fazer nevirapina (2,5 %).

A reação anafilática foi identificada através da vigilância pós-comercialização mas não foi observada em estudos clínicos aleatorizados e controlados. A categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina em estudos clínicos aleatorizados e controlados (n= 2.718).

A diminuição do fósforo sérico e aumento da tensão arterial foram observados em estudos clínicos com a coadministração de tenofovir/emtricitabina.

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

As seguintes reações adversas têm também sido notificadas quando a nevirapina é utilizada em combinação com outros agentes antirretrovirais: pancreatite, neuropatia periférica e trombocitopenia. Estas reações adversas estão normalmente associadas a outros agentes antirretrovirais e podem ser esperadas quando a nevirapina é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estas reações adversas sejam consequentes do tratamento com nevirapina. Raramente, têm sido notificadas síndromes de compromisso hepato-renal.

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Pele e tecidos subcutâneos

A manifestação de toxicidade clínica mais comum da nevirapina é a erupção cutânea, tendo sido a erupção cutânea atribuível ao nevirapina observada em 12,5 % dos doentes tratados com regimes associados em ensaios controlados.

As erupções cutâneas observadas são geralmente de carácter ligeiro a moderado, erupções cutâneas maculopapulares eritematosas, com ou sem prurido, localizadas no tronco, face e extremidades. Foi reportada hipersensibilidade (reação anafilática, angioedema e urticária). Os casos de exantema ocorrem isoladamente ou no contexto de reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistémicos, caracterizadas por erupção cutânea associada a sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatias, com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal.

Em doentes tratados com nevirapina ocorreram reações cutâneas graves e potencialmente fatais incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). Foram notificados casos fatais de SSJ, NET e reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistémicos. A maioria das erupções cutâneas graves ocorreu durante as primeiras 6 semanas de tratamento e alguns requereram hospitalização, com um dos doentes necessitando de intervenção cirúrgica (ver secção 4.4).

Hepatobiliar

As alterações mais frequentes observadas nos testes laboratoriais foram aumentos nas provas da função hepática (PFH), incluindo ALT, AST, GGT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Aumentos assintomáticos dos níveis de GGT são os mais frequentes. Foram notificados casos de icterícia. Foram notificados casos de hepatite (hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite

fulminante fatal) em doentes tratados com nevirapina. O melhor indicador da ocorrência de um efeito hepático grave foi a elevação dos valores basais da função hepática. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico, que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

População pediátrica

Com base na experiência obtida de estudos clínicos com 361 doentes pediátricos, a maioria dos quais a receber tratamento combinado com zidovudina e/ou didanosina, os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a nevirapina foram semelhantes aos observados em adultos. Granulocitopenia foi mais frequentemente observada em crianças. Num estudo clínico aberto (ACTG 180) a granulocitopenia relacionada com o medicamento ocorreu em 5/37 (13,5 %) dos doentes. No ACTG 245, um estudo com dupla ocultação controlado por placebo, a frequência da granulocitopenia grave relacionada com o medicamento foi 5/305 (1,6%). Nesta população, registaram-se casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome transitório de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem da nevirapina. Foram notificados casos de sobredosagem da nevirapina com doses de 800 a 6.000 mg por dia até 15 dias. Os doentes tiveram experiências de edema, eritema nodoso, fadiga, febre, cefaleias, insónia, náuseas, infiltrados pulmonares, erupção cutânea, vertigens, vômitos, aumento das transaminases e perda de peso. Todos estes efeitos diminuíram após a interrupção da nevirapina.

População pediátrica

Foi notificado um caso de sobredosagem massiva acidental num recém nascido. A dose ingerida foi 40 vezes superior à dose recomendada de 2 mg/kg/dia. Foram observadas neutropenia isolada moderada e hiperlactatemia, que desapareceram espontaneamente numa semana sem qualquer complicação clínica. Passado um ano, o desenvolvimento da criança manteve-se normal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico (análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa), código ATC: J05AG01.

Mecanismo de Ação

A nevirapina é um ITRNN do VIH-1. A nevirapina é um inibidor não-competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não possui um efeito inibidor biologicamente significativo sobre a transcriptase reversa do VIH-2 ou sobre as DNA polimerases eucarióticas α , β , γ ou δ .

Atividade antiviral *in vitro*

A nevirapina apresentou um valor de EC₅₀ mediano (50 % da concentração inibitória) de 63 nM contra um painel de isolados VIH-1 do grupo M dos subtipos A, B, C, D, F, G e H, e formas recombinantes circulantes (CRFs) CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF, com replicação em células renais embrionárias humanas 293. Num painel de 2.923 isolados clínicos predominantemente de subtipo B do VIH-1, o valor médio de EC₅₀ foi 90 nM. São obtidos valores semelhantes de EC₅₀ quando a

atividade antiviral da nevirapina é medida em células mononucleares do sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos ou linhagem celular linfoblásticoide. A nevirapina não teve atividade antiviral em cultura celular contra isolados de VIH-1 do grupo O e VIH-2.

A nevirapina em combinação com efavirenz exibiu uma forte atividade antagonista anti-VIH-1 *in vitro* (ver secção 4.5) e foi aditiva ao antagonismo com o inibidor da protease ritonavir e com o inibidor de fusão enfuvirtida. A nevirapina exibiu efeito aditivo à atividade sinérgica anti-VIH-1 em combinação com os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, e tipranavir, e aos ITRNs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-VIH-1 da nevirapina foi antagonizada *in vitro* pelo medicamento anti-VHB adefovir e pelo medicamento anti-VHC ribavirina.

Resistência

Isolados de VIH-1 com reduzida suscetibilidade (100-250 vezes) à nevirapina emergem em cultura celular. A análise genotípica mostrou mutações no gene Y181C e/ou V106A da TR do VIH-1, dependendo da cadeia viral e linhagem celular utilizadas. O tempo até aparecimento de resistência à nevirapina em cultura celular não foi alterado quando a seleção incluiu a combinação da nevirapina com outros ITRNs.

A análise genotípica de isolados de doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral que apresentavam falência virológica (n=71) com nevirapina uma vez ao dia (n=25) ou duas vezes ao dia (n=46) em combinação com a lamivudina e estavudina durante 48 horas mostraram que os isolados de 8/25 e 23/46 dos doentes, respetivamente, continham uma ou mais das seguintes substituições associadas à resistência a ITRN: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistência cruzada

Foi observado *in vitro* o rápido aparecimento de estirpes de VIH que apresentam resistência cruzada a ITRNs. É esperada resistência cruzada à delavirdina e ao efavirenz após falência virológica com a nevirapina. Dependendo dos resultados dos testes de resistência, poderá ser utilizado subsequentemente um regime contendo etravirina. A resistência cruzada entre a nevirapina e inibidores da protease do VIH, inibidores da integrase do VIH e inibidores de entrada do VIH é pouco provável porque os alvos enzimáticos envolvidos são diferentes. Da mesma forma, o potencial de resistência cruzada entre a nevirapina e ITRNs é reduzido porque as moléculas apresentam diferentes locais de ligação na transcriptase reversa.

Resultados clínicos

A nevirapina foi avaliada tanto em novos doentes, como em doentes pré-tratados.

Estudos em doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo 2NN

O estudo duplo não-nucleósido 2 NN foi um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico e prospetivo, que comparou os ITRNs nevirapina, efavirenz e ambos os medicamentos administrados em simultâneo.

1.216 doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral, com concentração plasmática de VIH-1 ARN > 5.000 cópias/ml nos níveis basais foram tratados com nevirapina 400 mg uma vez ao dia, nevirapina 200 mg duas vezes ao dia, efavirenz 600 mg uma vez ao dia ou nevirapina (400 mg) e efavirenz (800 mg) uma vez ao dia, mais estavudina e lamivudina durante 48 semanas. O parâmetro de avaliação primário, falência terapêutica, foi definido como decréscimo inferior a 1 log₁₀ na concentração plasmática de VIH-1 ARN nas primeiras 12 semanas, ou duas medições consecutivas superiores a 50 cópias/ml a partir da semana 24, ou progressão da doença.

A idade média foi de 34 anos, sendo cerca de 64 % dos doentes do sexo masculino, a contagem média de células CD4+ foi 170 e 190 células por mm³ nos grupos com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. Não houve diferenças significativas nas características demográficas e basais entre os grupos de tratamento.

A comparação da eficácia primária predeterminada foi entre os grupos de tratamento com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz.

O regime com nevirapina duas vezes ao dia e o regime com efavirenz não foram significativamente diferentes ($p=0,091$) em termos de eficácia medida pela falência terapêutica ou qualquer fator de falência terapêutica, incluindo a falência virológica

A utilização concomitante de nevirapina (400 mg) e efavirenz (800 mg) foi associada à maior frequência de efeitos adversos e à maior taxa de falência terapêutica (53,1 %). Como o regime com nevirapina mais efavirenz não apresentou eficácia adicional e causou mais efeitos adversos do que os medicamentos administrados separadamente, este regime não é recomendado.

Vinte por cento dos doentes a receber nevirapina duas vezes ao dia e 18 % dos doentes a receber efavirenz tiveram pelo menos um efeito adverso de grau 3 ou 4. A hepatite clínica notificada como efeito adveso ocorreu em 10 (2,6 %) e 2 (0,5 %) doentes nos grupos com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. A proporção de doentes com pelo menos um efeito de toxicidade laboratorial com associação hepática de grau 3 ou 4 foi de 8,3 % para a nevirapina duas vezes ao dia e 4,5 % para o efavirenz. Dos doentes com toxicidade laboratorial com associação hepática de grau 3 ou 4, a proporção de coinfeção com o vírus da hepatite B ou da hepatite C foi de 6,7 % e 20,0 % no grupo da nevirapina duas vezes ao dia, 5,6 % e 11,1 % no grupo do efavirenz.

Estudo 2NN de seguimento de 3 anos

Este é um estudo retrospectivo multicêntrico que comparou, durante 3 anos, a eficácia antiviral do nevirapina e efavirenz em combinação com estavudina e lamivudina em doentes 2NN, da semana 49 à semana 144.

Os doentes que participaram no estudo 2NN e que estavam ainda sob seguimento ativo na semana 48, quando o estudo fechou, e a ser tratados na clínica do estudo, foram questionados acerca da possibilidade de participarem neste estudo. Os parâmetros de avaliação primários (percentagem de doentes com falência terapêutica) e secundários do estudo, assim como a terapêutica de base, foram semelhantes ao estudo 2NN original.

Foi documentada neste estudo uma resposta duradoura ao nevirapina durante pelo menos três anos e foi demonstrada equivalência num intervalo de 10 % entre o nevirapina 200 mg duas vezes ao dia e o efavirenz, relativamente à falência terapêutica. Nem o parâmetro de avaliação primário ($p=0,92$) nem o secundário demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre o efavirenz e o nevirapina 200 mg duas vezes ao dia.

Estudos em doentes com exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo NEFA

O estudo NEFA é um estudo controlado, prospetivo e aleatorizado, que avaliou as opções terapêuticas para doentes que passaram de um regime baseado num inibidor da protease (IP) com carga indetetável para nevirapina, efavirenz ou abacavir.

O estudo alocou aleatoriamente 460 adultos que estavam a tomar dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa e pelo menos um IP e cujos níveis plasmáticos de VIH-1 ARN tinham sido inferiores a 200 c/ml durante pelo menos os seis meses prévios, para mudarem do IP para nevirapina (155 doentes), efavirenz (156) ou abacavir (149).

O parâmetro de avaliação primário do estudo era morte, progressão até ao aparecimento de síndrome de imunodeficiência, ou aumento dos níveis de VIH-1 ARN para 200 cópias ou mais por mililitro.

Aos 12 meses, as estimativas Kaplan-Meier sobre a probabilidade de atingimento do parâmetro de avaliação eram 10 % no grupo da nevirapina, 6 % no grupo do efavirenz e 13 % no grupo do abacavir ($p=0,10$ de acordo com uma análise *intention-to-treat*).

A incidência geral de efeitos adversos foi significativamente menor (61 doentes, ou 41 %) no grupo do abacavir do que no grupo da nevirapina (83 doentes, ou 54 %) ou no grupo do efavirenz (89 doentes, ou 57 %). O número de doentes que descontinuou o medicamento do estudo devido aos efeitos adversos foi significativamente menor no grupo do abacavir (9 doentes, ou 6 %) do que no grupo da nevirapina (26 doentes, ou 17 %) ou no grupo do efavirenz (27 doentes, ou 17 %).

Transmissão Perinatal

Numerosos estudos têm sido realizados examinando o uso de nevirapina no que diz respeito à transmissão perinatal, mais notavelmente o HIVNET 012. Este estudo demonstrou uma redução significativa da transmissão usando nevirapina de dose única (13,1% ($n = 310$) no grupo de Nevirapina, contra 25,1% ($n = 308$) no grupo de zidovudina ultra-curta ($p = 0,00063$)). A monoterapia com nevirapina tem sido associada com o desenvolvimento de resistência a ITRNN. A nevirapina administrada em dose única a mães ou crianças pode levar a uma eficácia reduzida, se um regime de tratamento do VIH utilizando a nevirapina for instituído posteriormente, no prazo de 6 meses ou menos. A combinação de outros antirretrovirais com nevirapina de dose única atenua o aparecimento de resistência à nevirapina. Quando outros medicamentos antirretrovirais são acessíveis, o regime de dose única de nevirapina deve ser combinado adicionalmente com medicamentos antirretrovirais eficazes (como recomendado nas orientações reconhecidas internacionalmente).

A relevância clínica destes dados nas populações europeias não se encontra estabelecido. Para além disso, no caso em que nevirapina é utilizada como dose única para prevenir a transmissão vertical da infeção por VIH-1, não é possível excluir o risco de hepatotoxicidade na mãe e filho.

População pediátrica

Os resultados da análise às 48 semanas do estudo sul-africano BI 1100.1368 confirmaram que, para ambos os grupos de tratamento, 4/7 mg/kg e 150 mg/m², as doses de nevirapina foram bem toleradas e eficazes no tratamento de doentes pediátricos nunca expostos a antirretrovirais. Uma melhoria acentuada da percentagem de células CD4⁺ foi observada durante a semana 48 para ambos os grupos de tratamento. Adicionalmente, ambos os regimes de tratamento foram eficazes na redução da carga viral. Neste estudo de 48 semanas não foram observados, em nenhum dos grupos de tratamento, acontecimentos de segurança inesperados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A nevirapina é rapidamente absorvida (> 90%) após a administração oral em voluntários saudáveis e em adultos infetados com VIH-1. A biodisponibilidade absoluta em 12 voluntários saudáveis após administração de dose única, foi de $93 \pm 9\%$ (DP médio) para o comprimido de 50 mge de $91 \pm 8\%$ para uma solução oral. Obtiveram-se concentrações plasmáticas de pico de $2 \pm 0,4$ g/ml ($7,5 \mu\text{M}$) 4 horas após uma dose única de 200 mg. Após a administração de doses múltiplas, as concentrações pico da nevirapina parecem aumentar linearmente nos limites posológicos de 200 a 400 mg/dia. Resultados publicados na literatura, relativos a 20 doentes infetados com o VIH, sugerem em estado estacionário uma concentração máxima de $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44), e uma concentração mínima de $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08), com uma AUC de $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g} / \text{ml}$ (96,0-143,5), em doentes a tomar 200 mg de nevirapina duas vezes por dia. Outros resultados publicados vêm confirmar estas conclusões. A eficácia a longo prazo parece ser mais provável em doentes cujos níveis médios de nevirapina sejam superiores a $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuição: A nevirapina é lipofílica, apresentando-se essencialmente não-ionizada a pH fisiológico. Após a administração intravenosa em adultos saudáveis, o volume de distribuição (V_{dss}) da nevirapina foi igual a $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, o que sugere que a nevirapina é amplamente distribuída no homem. A nevirapina atravessa facilmente a placenta e é detetada no leite materno. A nevirapina

apresenta uma taxa de cerca de 60 % de ligação às proteínas plasmáticas, na gama de concentrações plasmáticas de 1-10 µg/ml. As concentrações da nevirapina no líquido cefalo-raquidiano no homem (n = 6) corresponderam a 45 % ($\pm$ 5%) das concentrações no plasma; esta taxa é aproximadamente igual à fração não ligada às proteínas plasmáticas.

Biotransformação e eliminação: Nos estudos *in vivo* realizados no homem e nos estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos, foi demonstrado que a nevirapina sofre uma extensa biotransformação através do metabolismo do citocromo P450 (oxidativo), formando vários metabolitos hidroxilados. Os estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos sugerem que o metabolismo oxidativo da nevirapina é primariamente mediado pelos isoenzimas do citocromo P450 da família CYP3A, embora outros isoenzimas possam desempenhar um papel secundário. Num estudo de equilíbrio de massas/excreção realizado em oito voluntários saudáveis do sexo masculino tratados até atingir o estado estacionário com nevirapina 200 mg administrado duas vezes por dia após uma dose única de 50 mg de ^{14}C -nevirapina, recuperaram-se cerca de $91,4 \pm 10,5\%$ da dose radiomarcada, tendo a urina ($81,3 \pm 11,1\%$) constituído a via primária de excreção, quando comparada com as fezes ($10,1 \pm 1,5\%$). Mais de 80 % da radioatividade da urina era constituída por conjugados do glucuronido de metabolitos hidroxilados. Consequentemente, o metabolismo do citocromo P450, a conjugação do glucuronido e a excreção urinária dos metabolitos glucuronizados representam a via primária da biotransformação e eliminação da nevirapina no homem. Só uma pequena fração (< 5%) da radioatividade na urina (perfazendo < 3% da dose total) era constituída por substância original; consequentemente, a excreção renal desempenha um papel menor na eliminação da substância original.

A nevirapina demonstrou ser um indutor das enzimas metabólicas do citocromo P450 hepático. A farmacocinética da autoindução é caracterizada por um aumento de cerca de 1,5 a 2 vezes na depuração oral aparente da nevirapina, à medida que o tratamento evolui de uma dose única para duas a quatro semanas de administração de 200-400 mg/dia. A autoindução produz ainda uma redução correspondente na fase terminal da semivida da nevirapina presente no plasma, de aproximadamente 45 horas (dose única) para aproximadamente 25-30 horas após administração múltipla com 200-400 mg/dia.

Populações especiais:

Disfunção renal: A farmacocinética de dose única de nevirapina foi comparada em 23 doentes apresentando disfunção renal ligeira ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/min) ou grave ($\text{Clcr} \leq 30$ ml/min), compromisso renal ou doença renal em estadio terminal (ESRD) necessitando de diálise, e em 8 doentes apresentando uma função renal normal ($\text{Clcr} > 80$ ml/min). O compromisso renal (ligeiro, moderado e grave) não se associou a qualquer alteração significativa da farmacocinética da nevirapina. Todavia, os doentes com ESRD necessitando de diálise evidenciaram uma redução de 43,5 % da AUC da nevirapina no decurso de um período de exposição de uma semana. Também se observou acumulação dos metabolitos hidroxí da nevirapina no plasma. Os resultados sugerem que a suplementação da terapêutica com nevirapina com uma posologia adicional de 200 mg de nevirapina após cada sessão de diálise poderá ajudar a esbater os efeitos da diálise sobre a depuração da nevirapina. Os doentes com uma $\text{Clcr} \leq 20$ ml/min não necessitam de ajuste da posologia de nevirapina.

Disfunção hepática: Foi realizado um estudo no estado estacionário comparando 46 doentes com fibrose hepática ligeira (n = 17; pontuação de *Ishak* 1-2), moderada (n = 20; pontuação de *Ishak* de 3-4) ou grave (n = 9; pontuação de *Ishak* de 5-6, pontuação de *Child-Pugh* A de 8, não aplicável para a pontuação de 1 na classificação de *Child-Pugh*) como medida do compromisso hepático.

Antes de se proceder à amostragem farmacocinética, os doentes estudados receberam terapêutica antiretroviral que consistia em nevirapina 200 mg, duas vezes por dia, durante pelo menos 6 semanas, com uma duração média do tratamento de 3,4 anos. Neste estudo, a distribuição farmacocinética de doses múltiplas da nevirapina e os 5 metabolitos oxidativos não foram alterados.

Contudo, aproximadamente 15 % destes doentes com fibrose hepática apresentaram uma depressão nas concentrações de nevirapina acima dos 9,000 ng/ml (duas vezes o valor médio habitual). Os

doentes com compromisso da função hepática devem ser cuidadosamente monitorizados para controlo da toxicidade induzida pelo medicamento.

Num estudo farmacocinético de dose única de nevirapina a 200 mg envolvendo doentes VIHnegativos com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação *Child-Pugh* A, n = 6; classificação *Child-Pugh* B, n = 4), foi observado um aumento significativo da AUC da nevirapina num doente classificado como *Child-Pugh* B e com ascite; sugerindo que os doentes com agravamento da função hepática e ascite poderão estar em risco de acumular nevirapina na circulação sistémica. Dado a nevirapina induzir o seu próprio metabolismo com doses múltiplas, este estudo de dose única pode não refletir o impacto do compromisso hepático na farmacocinética de doses múltiplas (ver secção 4.4).

Género e Idosos

No estudo multinacional 2NN, foi realizado um subestudo farmacocinético numa população de 1.077 doentes, incluindo 391 mulheres. Os doentes do sexo feminino evidenciaram uma depuração de nevirapina 13,8 % mais baixa relativamente aos doentes do sexo masculino. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Uma vez que nem o peso corporal nem o Índice de Massa Corporal (IMC) têm influência na depuração da nevirapina, o efeito do sexo não poderá ser explicado pelo tamanho corporal. A farmacocinética da nevirapina nos adultos infetados com VIH-1 não parece sofrer qualquer alteração com a idade (limites 19-68 anos) ou raça (Negra, Hispânica ou Caucasiana). Nevirapina não foi especificamente avaliada em doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

Os dados relativos à farmacocinética da nevirapina foram obtidos de duas fontes principais: um estudo pediátrico de 48 semanas, na África do Sul (BI 1100.1368), envolvendo 123 doentes VIH-1 positivos com idades entre 3 meses e 16 anos, nunca expostos a antirretrovirais; e uma análise consolidada de cinco protocolos do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da Sida (PACTG), incluindo 495 doentes, com idades compreendidas entre 14 dias e 19 anos.

Dados de farmacocinética em 33 doentes (intervalo de idades 0,77–13,7 anos), no grupo de amostragem intensiva, demonstraram que a depuração da nevirapina aumentava com o aumento da idade, sendo a variação consistente com o aumento da área de superfície corporal. Regimes posológicos de nevirapina de 150 mg/m², duas vezes ao dia (após duas semanas de indução a 150 mg/m², uma vez ao dia) originaram uma média geométrica ou uma média através das concentrações de nevirapina de 4-6 µg/ml (tal como previsto nos dados dos adultos). Adicionalmente, as concentrações de nevirapina observadas foram comparáveis para os dois métodos.

Os dados consolidados dos protocolos 245.356, 366.377 e 403 do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da Sida (PACTG), permitiram obter uma avaliação dos doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n = 17) envolvidos nesses estudos PACTG. As concentrações plasmáticas de nevirapina obtidas encontravam-se dentro do intervalo observado para os adultos e para a restante população pediátrica, mas com maiores variações entre doentes, especialmente no segundo mês de vida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam quaisquer outras ocorrências especiais para além das observadas nos estudos clínicos baseados em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos carcinogénicos, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estes achados estão provavelmente relacionados com o facto da nevirapina ser um forte indutor de enzimas hepáticas e não são devidos a um modo de ação genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina

Lactose (na forma de monohidrato)
Povidona K/25
Glicolato sódico de amido (Tipo A)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de iniciação do tratamento:

Blisters branco opaco de PVC/PE/PVdC- Alumínio ou OPA/Alu/PVC- Alumínio. Embalagens contendo 14 comprimidos (embalagem calendário).

Embalagem de manutenção:

Blisters branco opaco de PVC/PE/PVdC- Alumínio ou OPA/Alu/PVC- Alumínio. Embalagens contendo 60 ou 120 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/598/001 (60 comprimidos, blister)
EU/1/09/598/002 (120 comprimidos, blister)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 Novembro de 2009
Data da última renovação: 26 Agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

Não aplicável

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (na forma anidra).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose: ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos
60 comprimidos
120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nevirapina Teva 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos
nevirapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (EMBALAGEM CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos
nevirapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos
nevirapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Nevirapina Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nevirapina Teva
3. Como tomar Nevirapina Teva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nevirapina Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nevirapina Teva e para que é utilizado

Nevirapina Teva pertence a um grupo de medicamentos denominados antirretrovirais, utilizados no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1).

A substância ativa do seu medicamento é denominada nevirapina. A nevirapina pertence a uma classe de medicamentos anti-VIH denominados análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN). A transcriptase reversa é uma enzima de que o VIH necessita para se multiplicar. A nevirapina impede a atuação da transcriptase reversa. Ao bloquear a transcriptase reversa, a Nevirapina Teva ajuda a controlar a infeção por VIH-1.

Nevirapina Teva é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com VIH-1.

Deve tomar Nevirapina Teva juntamente com outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Se Nevirapina Teva foi prescrito ao seu filho, por favor tenha em atenção que toda a informação neste folheto é dirigida ao seu filho (neste caso por favor leia “o seu filho” em vez de “si”).

2. O que precisa de saber antes de tomar Nevirapina teva

Não tome Nevirapina Teva

- se for alérgico à nevirapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já tomou Nevirapina Teva anteriormente e teve de parar o tratamento porque teve:
 - erupção cutânea grave
 - erupção cutânea juntamente com outros sintomas como por exemplo:
 - febre
 - formação de vesículas

- lesões orais
- inflamação do olho
- inchaço da face
- inchaço generalizado
- dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares
- sensação geral de doença
- dor abdominal
- reações de hipersensibilidade (alérgicas)
- inflamação do fígado (hepatite)
- se tiver doença hepática grave
- se teve de parar o tratamento com Nevirapina Teva no passado devido a alterações da sua função hepática
- se está a tomar qualquer medicamento contendo o produto natural hipericão (*Hypericum perforatum*). Este produto natural poderá impedir que Nevirapina Teva funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Nevirapina Teva.

Durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Nevirapina Teva é muito importante que você e o seu médico estejam atentos a sinais de reações do fígado ou da pele. Estas podem tornar-se graves e mesmo pôr a vida em risco. O risco de desenvolvimento de uma reação deste tipo é maior durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Se sentir erupção cutânea grave ou hipersensibilidade (reações alérgicas que podem aparecer sob a forma de erupção cutânea) acompanhadas por outros efeitos indesejáveis como

- febre,
- formação de vesículas,
- lesões orais,
- inflamação do olho,
- inchaço da face,
- inchaço generalizado,
- dificuldade em respirar,
- dores articulares ou musculares,
- sensação geral de doença,
- ou dor abdominal

DEVE DESCONTINUAR IMEDIATAMENTE A TOMA DE NEVIRAPINA TEVA E DEVE CONTACTAR o seu médico IMEDIATAMENTE uma vez que estas reações podem potencialmente colocar a sua vida em risco ou conduzir à morte.

Se teve apenas manifestações ligeiras de sintomas de erupção cutânea sem qualquer outra reação informe o seu médico imediatamente, que o aconselhará sobre a possível interrupção de Nevirapina Teva.

Se tiver sintomas sugestivos de lesão hepática, tais como

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vómitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal

deverá interromper a toma de Nevirapina Teva e contactar o seu médico imediatamente.

Se sofrer reações hepáticas graves, da pele ou de hipersensibilidade durante a toma de Nevirapina Teva, NÃO VOLTE A TOMAR Nevirapina Teva novamente sem o referir ao seu médico.

Deve tomar a dose de Nevirapina Teva tal como prescrito pelo seu médico. Isto é especialmente importante durante os primeiros 14 dias de tratamento (ver mais informação em “Como tomar Nevirapina Teva”).

Os seguintes doentes têm risco aumentado de desenvolver problemas hepáticos:

- mulheres
- infetados com hepatite B ou C
- testes de função hepática alterados
- doentes não tratados com contagem de células CD4+ mais elevada no início da terapêutica com Nevirapina Teva (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)
- doentes previamente tratados com uma carga viral VIH-1 plasmática detetável e contagem de células CD4+ elevada, no início da terapêutica com nevirapina (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista (doenças definidoras de SIDA), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Podem ocorrer alterações na gordura corporal em doentes que recebem a terapêutica de combinação antirretroviral. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal (ver secção 4 “*Efeitos secundários possíveis*”).

Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo devido a falta de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, fragilidade grave do sistema imunitário e um índice de massa corporal aumentado, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Se estiver a tomar nevirapina e ziduvudina simultaneamente, informe o seu médico, porque ele pode ter de verificar o valor dos seus glóbulos brancos.

Não tome Nevirapina Teva após exposição ao VIH, exceto se tiver sido diagnosticado com VIH e se o seu médico lhe disser para o fazer. Nevirapina Teva não é uma cura para a infeção por VIH. Por isso, poderá continuar a desenvolver infeções e outras doenças associadas à infeção por VIH. Por este motivo deve manter-se em contacto regular com o seu médico. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Não deve ser utilizada prednisona para o tratamento de uma erupção cutânea relacionada com Nevirapina Teva.

Se está a tomar contraceptivos orais ("pílula", por exemplo) ou outros métodos hormonais de controlo da natalidade durante o tratamento com Nevirapina Teva, deve utilizar um contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativos), para evitar a gravidez e também a transmissão do VIH.

Se estiver a fazer terapia hormonal pós-menopausa, pergunte ao seu médico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar ou se lhe for prescrita rifampicina no tratamento da tuberculose, informe o seu médico antes de tomar este medicamento com Nevirapina Teva

Crianças e adolescentes

Os comprimidos de nevirapina podem ser tomados por:

- crianças com 16 ou mais anos de idade
- crianças com menos de 16 anos de idade, que
 - pesem 50 kg ou mais
 - ou tenham uma área de superfície corporal superior a 1,25 metros quadrados.

Para crianças com menos de 16 anos de idade que pesem menos de 50 kg ou cuja área de superfície corporal está abaixo de 1,25 m² estão disponíveis outras formulações orais contendo nevirapina e devem ser usadas se apropriado.

Outros medicamentos e Nevirapina Teva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que se encontre a tomar antes de iniciar o tratamento com Nevirapina Teva. O seu médico poderá ter necessidade de monitorizar se os seus outros medicamentos continuam a atuar e ajustar a dose. Leia atentamente o folheto informativo de todos os outros medicamentos para o VIH que esteja a tomar em combinação com Nevirapina Teva.

É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- Hipericão (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar a depressão)
- rifampicina (medicamento para tratar a tuberculose)
- rifabutina (medicamento para tratar a tuberculose)
- macrólidos, por ex. claritromicina (medicamentos para tratar infeções bacterianas)
- fluconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- cetozonazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- itraconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- metadona (medicamento utilizada no tratamento da dependência de opiáceos)
- varfarina (medicamento para reduzir a coagulação sanguínea)
- contraceptivos hormonais (por ex. a "pílula")
- atazanavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- lopinavir/ritonavir (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- fosamprenavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- efavirenz (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- etravirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- rilpivirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- delavirdina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- zidovudina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)

- boceprevir (medicamento para tratar a hepatite C)
- telaprevir (medicamento para tratar a hepatite C)
- elvitegravir/cobicistat (outro medicamento para tratar a infeção pelo VIH)

O seu médico vai monitorizar cuidadosamente o efeito de Nevirapina Teva e de qualquer um destes medicamentos se os estiver a tomar simultaneamente com Nevirapina Teva.

Se estiver a fazer diálise renal, o seu médico pode considerar necessário ajustar a dose de Nevirapina Teva. Isto porque o Nevirapina Teva pode ser parcialmente removido do sangue durante a diálise.

Nevirapina Teva com alimentos e bebidas

Não há restrições na administração de Nevirapina Teva com alimentos ou líquidos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deve parar o aleitamento se estiver a tomar Nevirapina Teva. Geralmente recomenda-se que não amamente caso esteja infetada com o VIH porque é possível que o seu bebé seja infetado com VIH através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir fadiga enquanto tomar Nevirapina Teva. Tenha especial cuidado em atividades como a condução ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso sinta fadiga deve evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou a utilização de ferramentas ou máquinas.

Nevirapina Teva contém lactose e sódio

Este medicamento contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte- antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar Nevirapina teva

Não deve tomar apenas Nevirapina Teva. Deve tomá-lo com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose:

A dose é de um comprimido de 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias de tratamento (‘período de indução’). Após os 14 dias, a dose recomendada é de um comprimido de 200 mg duas vezes ao dia.

É muito importante que tome apenas um comprimido de Nevirapina Teva por dia durante os primeiros 14 dias (‘período de indução’) Se tiver alguma erupção cutânea durante este período, não aumente a dose mas consulte o seu médico.

O ‘período de indução’ de 14 dias tem demonstrado reduzir o risco de erupção cutânea.

Como Nevirapina Teva deve ser sempre administrado concomitantemente com outros medicamentos antirretrovirais, deve seguir cuidadosamente as instruções para os outros medicamentos. Estes trazem os folhetos informativos nas embalagens.

O tratamento com Nevirapina Teva deve ser mantido de acordo com as instruções do médico assistente.

Conforme explicado em '*Advertências e precauções*', acima, o seu médico deverá proceder à sua monitorização através de testes da sua função hepática e da pesquisa de efeitos indesejáveis tais como erupção cutânea. Dependendo do resultado obtido nestes testes, o seu médico poderá decidir interromper ou suspender o tratamento com Nevirapina Teva; eventualmente, o seu médico poderá decidir reiniciar o tratamento com uma dose inferior.

Tome os comprimidos de Nevirapina Teva apenas por via oral. Não mastigue os seus comprimidos. Pode tomar Nevirapina Teva com ou sem alimentos.

Se tomar mais Nevirapina Teva do que deveria

Não tome mais Nevirapina Teva do que o prescrito pelo seu médico assistente e especificada neste folheto. Atualmente existe pouca informação sobre os efeitos de uma sobredosagem com Nevirapina Teva. Consulte o seu médico se tomou mais Nevirapina Teva do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Nevirapina Teva

Procure não omitir qualquer dose. Se se aperceber que se esqueceu de tomar uma dose nas 8 horas seguintes à hora em que a devia ter tomado, tome a dose seguinte logo que possível. Se tiverem passado mais de 8 horas desde a hora em que a devia ter tomado, tome apenas a dose seguinte à hora normal.

Se parar de tomar Nevirapina Teva

A toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta grandemente a eficácia da sua combinação de medicamentos antirretrovirais
- reduz a possibilidade de a sua infeção pelo VIH se tornar resistente aos seus medicamentos antirretrovirais.

É importante que continue a cumprir a terapêutica com Nevirapina Teva, como acima descrito, a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Se interromper o tratamento com Nevirapina Teva durante um período superior a 7 dias, o seu médico pedir-lhe-á para reiniciar o período de 14 dias de indução (acima descrito), antes de retornar às duas doses por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Conforme mencionado em “Advertências e precauções” acima, os efeitos secundários mais importantes de Nevirapina Teva consistem em reações da pele graves e que põem a vida em risco e danos no fígado graves. Estas reações ocorrem predominantemente no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento com Nevirapina Teva. Por conseguinte, trata-se de um período importante que exige uma monitorização cuidadosa pelo seu médico.

Se observar quaisquer sintomas de erupção cutânea, informe o seu médico imediatamente.

Quando ocorre erupção cutânea esta é geralmente de carácter ligeiro a moderado. Contudo, em alguns doentes, esta erupção cutânea, que se manifesta como uma reação cutânea com a formação de vesículas, pode ser grave ou potencialmente fatal (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), tendo-se registado mortes. A maioria dos casos de erupção cutânea grave e ligeira/moderada ocorrem nas primeiras seis semanas de tratamento.

Se ocorrer uma erupção cutânea e também se sentir doente, deverá parar o tratamento e contactar imediatamente o seu médico.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alérgicas). Tais reações podem ocorrer sob a forma de anafilaxia (uma forma grave de reação alérgica) com sintomas tais como:

- erupção cutânea
- inchaço da face
- dificuldade em respirar (espasmos brônquicos)
- choque anafilático

As reações de hipersensibilidade podem também ocorrer sob a forma de erupção cutânea com outros efeitos secundários tais como:

- febre
- formação de vesículas na pele
- lesões orais
- inflamação do olho
- inchaço da face
- inchaço generalizado
- dificuldade em respirar
- dores articulares ou musculares
- diminuição do número dos seus glóbulos brancos (granulocitopenia)
- sensação geral de doença
- graves problemas hepáticos ou renais (insuficiência hepática ou renal).

Informe imediatamente o seu médico caso sofra de erupção cutânea ou qualquer uma das outras reações de hipersensibilidade (alergia). Estas reações podem por a vida em risco.

Foram referidos casos de alterações da função hepática durante o uso de Nevirapina Teva. Estes incluem alguns casos de inflamação do fígado (hepatite), que podem ser repentinos e intensos (hepatite fulminante) e falência hepática, podendo ambos ser fatais.

Informe o seu médico caso detete qualquer um dos seguintes sintomas clínicos de lesão do fígado:

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal (de barriga)

Os efeitos secundários descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar nevirapina.

Muito frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- erupção cutânea

Frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- cefaleia
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- dor abdominal
- diarreia
- inflamação do fígado (hepatite)
- sentir-se cansado (fadiga)
- febre
- testes da função hepática alterados

Pouco frequentes (pode afetar até 1 de cada 100 doentes tratados):

- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da face, dificuldade em respirar (espasmo brônquico) ou choque anafilático
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- pele de cor amarela (icterícia)
- erupções cutâneas graves e que podem por a vida em risco (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica)
- urticária
- líquido sob a pele (edema angioneurótico)
- dor articular (artralgia)
- dores musculares (mialgia)
- diminuição do fósforo no sangue
- aumento da pressão sanguínea

Raros (pode afetar até 1 de cada 1.000 doentes tratados):

- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)
- reação medicamentosa com sintomas sistêmicos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos).

Quando a nevirapina foi utilizada em combinação com outros agentes antirretrovirais, foram também notificados os seguintes acontecimentos:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de plaquetas
- inflamação do pâncreas
- diminuição ou alteração da sensibilidade cutânea

Estes acontecimentos são frequentemente associados a outros agentes antirretrovirais e pode esperar-se que ocorram quando Nevirapina Teva é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estes acontecimentos sejam devidos ao tratamento com Nevirapina Teva.

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Pode ocorrer uma diminuição dos glóbulos brancos (granulocitopenia), que é mais frequente em crianças. A diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), que pode estar associada à terapêutica com nevirapina, também é mais frequentemente observada em crianças. Tal como para os sintomas de erupção cutânea, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nevirapina Teva

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições de conservação especiais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nevirapina Teva

- A substância ativa é a nevirapina. Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (sob a forma de nevirapina anidrato).
- Os outros ingredientes são: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, povidona K25, glicolato sódico de amido, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Nevirapina Teva e conteúdo da embalagem

Comprimidos brancos, ovais e biconvexos. Um lado é gravado com “N” com uma ranhura e “200”. O lado oposto é gravado com a ranhura. A ranhura é apenas para facilitar o partir para que seja mais fácil engolir e não para dividir em metades iguais.

Nevirapina Teva comprimidos é comercializado em blisters, com 14 (Embalagem calendário), 60 ou 120 comprimidos por embalagem. É possível que nem todas as embalagens sejam comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da autorização de introdução no Mercado:

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado